

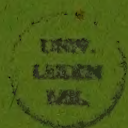
Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Kaiserin Auguste Victoria Haus Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Helge

**EINFLUSS DER
GALLENGANGSLIGATUR AUF DEN
EFFEKT DER PHOTOTHERAPIE
BEI WEIBLICHEN HOMOZYGOTEN
GUNN RATTEN**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Werner Müller
aus Dernbach

1903



Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Kaiserin Auguste Victoria Haus Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Helge

Einfluß der Gallengangsligatur auf den Effekt der Photo-
therapie bei weiblichen homozygoten Gunn Ratten

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans - Werner Müller
aus Dernbach

Referent: Professor Dr. med. L. Ballowitz

Korreferent: Prof. Dr. Dr. U. Hegel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28. 4. 83

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>Einleitung</u>	4
<u>Material und Methoden</u>	9
Narkose der Gunn Ratten	18
<u>Ergebnisse allgemein</u>	24
Gunn Ratten, die mit instensivem blauem Licht (BAM blue) bestrahlt wurden	30
Gunn Ratten, die mit weißem Licht (daylight) bestrahlt wurden	34
Kontrollgruppe im Dunkeln bzw. Gunn Ratten, die nach 72 Stunden im Dunkeln mit BAM blue bestrahlt wurden	39
Der "Rebound"	43
Spektralanalyse	45
Abkürzungen und Symbole	47
Zusammenfassung der Auswertung	48
<u>Diskussion</u>	52
<u>Zusammenfassung</u>	61
<u>Literaturverzeichnis</u>	63

Einleitung

Etwa die Hälfte aller Neugeborenen wird am 2. bis 3. Lebenstag ikterisch.

Dieser Ikterus ist als physiologisch anzusehen, solange er nicht früher als 36 Stunden nach der Geburt eintritt (Icterus praecox), nicht länger als eine Woche dauert (Icterus prolongatus) und die SBK (Serumbilirubinkonzentration) unterhalb 14 mg/dl bleibt.

Die Neugeborenenhyperbilirubinämie ist die pathologische Steigerung des physiologischen Neugeborenenikterus und beinhaltet die Gefahr eines Kernikterus. Er wird durch indirektes, nicht an Albumin gebundenes Bilirubin verursacht.

Seit 1958 ist durch die Arbeit von Cremer et al. (11) bekannt, daß Licht im blauen Anteil des Spektrums (4, 5, 17 u. 19), die SBK bei Neugeborenen senkt.

Viele Untersucher griffen diese Beobachtung auf und vollzogen sie in vitro, in vivo und im Tiermodell nach. Die Bemühungen, die biochemischen Vorgänge aufzuklären, haben bis heute noch nicht zu einer endgültigen Lösung geführt.

Licht im Bereich von 450 - 460 nm, dem Absorptionsmaximum des Bilirubins, bewirkt in erster Linie eine Photoisomerisation. Das Produkt ist wasserlöslich (10, 23) und wird mit der Galle und dem Harn ausgeschieden (23).

Vergleiche hierzu auch S. 53.

Im geringeren Umfang findet wahrscheinlich eine Photooxidation des Bilirubins statt.

1976 wurde durch Röntgenstrahlkristallographie die Struktur von kristallinem Bilirubin aufgeklärt. Die wasserunlösliche Form ist die IX- α -Z-Konfiguration. Sie akkumuliert wegen des erhöhten Erythrozytenumsatzes und der Unreife der Leber bei Neugeborenen. Wahrscheinlich ist diese Form als einzige neurotoxisch (10).

Die Unlöslichkeit im Blut ist durch Absättigung der hydrophilen Gruppen des Bilirubins durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen verursacht. Hierbei handelt es sich um Carboxylgruppen. Im alkalischen Medium öffnet sich das Bilirubinmolekül und wird durch Freigabe dieser Gruppen wasserlöslich.

Neben dem IX- α -Z-Bilirubin werden noch geringe Mengen IX- β -, IX- γ - und IX- δ -Bilirubin im Körper gefunden. Sie sind nicht als neurotoxisch anzusehen.

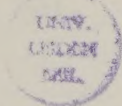
Unter dem Einfluß von blauem Licht wandelt sich Bilirubin aus seiner Z-Form durch Rotation eines oder beider äußerer Ringe an den Doppelbindungen in das nicht toxische IX- α -E-Bilirubin um. Nach Broderson ist es das eigentliche Bestrahlungsprodukt. Dieses sogenannte Photobilirubin ermöglicht die Ausscheidung des sonst unlöslichen Bilirubins während der Bestrahlung sowohl über den Urin als auch mit der Galle (vergl. S. 45).

Das physiologisch (also nicht unter Bestrahlungsbedingungen) anfallende Bilirubin wird normalerweise von der Leber mit dem UDP-Glucuronyltransferasesystem an Glucuronsäure gebunden. So wird es wasserlöslich und kann ausgeschieden werden. Man hat aber auch wasserlösliche Verbindungen mit Glucose, Xylose und auch mit Schwefelsäure gefunden.

Die neurotoxischen Schäden werden durch die Säureform des IX- α -Z-Bilirubins verursacht. Es wird eine Komplexverbindung mit mitochondrialen Membranphospholipiden diskutiert(27). Eine zweite Erklärungsmöglichkeit wäre die Präzipitation der freien Säure.

Der Kernikterus (26), makroskopisch sichtbar, zeigt sich in einer Gelbfärbung der Basalganglien und der Kerngebiete um den 4. Ventrikel (13).

Klinische Zeichen sind: Apathie, Trinkschwierigkeiten, kaum auslösbare Reflexe, Opistotonus, Sonnenunter-



gangssphänomen beim Aufrichten, vorgewölbte Fontanelle, schrilles Schreien und Krämpfe. Zahlreiche Kinder sterben (18).

Man kann nicht sicher sagen, unterhalb welcher SBK es gerade nicht mehr zum Kernikterus kommt. In den Kliniken gibt es empirisch erstellte Kurven der Serumbilirubinkonzentration, oberhalb derer man eine Austauschtransfusion vornimmt. Man muß in der jeweiligen Situation beachten, ob es sich um ein frühgeborenes oder reifgeborenes Kind handelt. Frühgeborene haben niedrigere Plasmaalbuminkonzentrationen und damit ein geringeres Bindungsvermögen für Bilirubin als Reifgeborene. Kritisch ist auch aus den oben genannten Gründen eine Azidose des Blutes und ob es sich um ein gesundes oder krankes Kind handelt.

Seit der Einführung der Phototherapie müssen Austauschtransfusionen wesentlich seltener vorgenommen werden.

Fragestellung

Im Dezember 1981 wurde von Davis et al. (12) im Journal of Pediatrics eine Arbeit veröffentlicht, in der berichtet wurde, daß die SBK bei Gunn Ratten, deren Gallengang ligiert wurde, durch eine Phototherapie nicht abfalle sondern eher eine Tendenz zum Anstieg habe. Man habe zwar einige Bilirubin-abkömmlinge im Harn der Tiere gefunden, glaube aber, daß die biliäre Ausscheidung des Photobilirubins der hauptsächliche Eliminationsweg sei. Die renale Ausscheidung könne dagegen vernachlässigt werden. Diese Aussage wurde eingeschränkt mit der Bemerkung "unter den Bedingungen dieser Versuche".

Diese Behauptung erschien überprüfenswert u.a. wegen der in praxi leicht erkennbaren grünlich-bräunlichen Verfärbung des Urins bei bestrahlten neugeborenen Kindern. Sollte die Aussage von Davis und Mitarbeitern zutreffen, würde die Frage entstehen, ob der Mechanismus der Elimination von Photobilirubin bei der Gunn Ratte von dem bei neugeborenen Menschen abweicht. Da sich der Effekt der Phototherapie bei Gunn Ratten und bei neugeborenen Menschen unter Zugrundelegen gleicher Parameter mathematisch berechnen läßt, erscheint ein differenter Eliminationsmechanismus nicht sehr wahrscheinlich.

Außerdem stimmt diese Aussage nicht mit den Forschungsergebnissen von Ostrow überein, der nach Injektion von radioaktiv markiertem Bilirubin bei bestrahlten Gunn Ratten, deren Gallengang nicht ligiert war (23), ein Ansteigen der Aktivität im Urin um das zwei- bis dreifache beobachtete.

Der Abfall der SBK durch Bestrahlung ist sowohl bei neugeborenen Menschen als auch bei Gunn Ratten (6) direkt proportional zu H_{bili} = "wirksame " Bestrahlungsdosis.

H_{bili} ergibt sich aus dem Produkt der "wirksamen Bestrahlungsstärke" E_{bili} in mW/cm^2 und der Zeit.

Durch die Arbeiten von Wiese und Ballowitz (33), Vogl und Mitarbeitern (30) sowie Jähring und Mitarbeitern (20) weiß man, daß die Beziehung zwischen H_{bili} und der SBK unter der Bestrahlung einer e-Funktion entspricht.

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot C_0 \cdot H_{\text{bili}}}$$

(vergl. S. 47)

Der negative Exponent bedeutet abfallende SB-Werte, was sich am Anfang (unter geringer Bestrahlung) nur gering bemerkbar macht.

H_{bili} muß eine gewisse Größe annehmen, bis man in vivo einen Bestrahlungserfolg verzeichnen kann.

Zwar ist jedem Wert von H_{bili} mathematisch ein Wert C zugeordnet, jedoch aus der Art der Beziehung (Exponentialfunktion) läßt sich verstehen, daß man bei schwacher Bestrahlung keinen in vivo meßbaren Erfolg haben wird.

Es stellt sich die Frage, ob Davis und Mitarbeiter bei ihren Versuchen Bestrahlungsstärken erreicht haben, die so groß waren, daß sie einen Meßbaren Abfall des Serumbilirubins bewirkten.

Material und Methode

Die Gunn Ratte ist eine Mutante der Wistar Ratte und weist einen Defekt des Glucuronyltransferasesystems auf, der genetisch fixiert ist. Homozygote Gunn Ratten haben keine Glucuronyltransferase, ihr Serum ist gelb.

Bei heterozygoten Tieren ist die Enzymaktivität zwar herabgesetzt, das Serumbilirubin aber kaum oder gar nicht erhöht. Bei den von uns verwendeten homozygoten Tieren bestand eine deutliche Erhöhung des Serumbilirubins. In den ersten Lebenstagen entwickelt sich eine ansteigende Hyperbilirubinämie bis auf etwa 10 mg/dl. Nach 3 bis 4 Wochen stellt sich ein steady state von 4 bis 8 mg/dl ein.

Die hier verwendeten Tiere waren sechs bis acht Wochen alt. Sie waren am Bauch rasiert und wogen zwischen 90 und 160 g. Die Höhe der SBK ist u.a. abhängig von der Tierhaltung im Hellen oder Dunkeln.

Für diese Untersuchung wurden ausschließlich weibliche Gunn Ratten ausgewählt, weil sie nach Vogl (30) mit einem deutlicheren Abfall der SBK während der Bestrahlung reagieren als männliche.

Bisher gibt es in der Literatur keine Hinweise, die diese Tatsache erklären. Eine Erklärungsmöglichkeit wären vielleicht Unterschiede in der Dichte des Fells oder in der Fettverteilung. Vogl gibt lediglich den Hinweis, daß Odell und Ostrow den größeren Effekt der Phototherapie bei weiblichen Gunn Ratten bestätigt hätten (persönliche Mitteilung 30).

Untersuchungen von Wiese und Ballowitz (32) ergaben eine wesentlich höhere Universalphotokonstante k^+ (31) bei weiblichen Gunn Ratten als bei männlichen. Auch der Rebound (s.43) nach Beendigung der Phototherapie war bei den weiblichen Tieren wesentlich ausgeprägter.

Vor Operationsbeginn wurden alle Ratten in Makrolonkäfigen mit Streu für einige Tage im Dunkeln gehalten. In den Drahtdeckeln befand sich, wie in allen Phasen der Versuche, sowohl

Futter (Altromin 1314) als auch ein Behältnis mit Wasser ad libitum.

Am Operationstag wurden die Ratten wie an nun jedem folgenden Tag gewogen, weiterhin wurde Blut am kupierten Schwanzende entnommen. Hierzu dienten heparinisierte Glaskapillaren (Capilets^R Microhematocrit Tubes ASTM E 438 - 71).

Nach jeder Blutentnahme wurde die Wunde durch Hitze verschorft um Nachblutungen zu vermeiden.

Zu jeder Blutentnahme gehörte eine Urinentnahme. Hierzu dienten Eppendorf Reaktionsgefäße (1,5 ml Fassungsvermögen, Bestellnummer 3810 0030101006). Durch leichtes Reiben am unteren Bauch glückte die Urinentnahme meistens.

Danach wurden die Ratten mit einem Gemisch aus (15, 22) Xylazin (Rompun^R, vergl. S. 18) und (24) Ketaminhydrochlorid (Ketanest^R, vergl. S.20) durch i.m. Injektion betäubt.

Die Narkosetiefe war nach 10 min ausreichend. Die Tiere wurden dann am Bauch rasiert. Nach Desinfektion des Operationsgebietes wurde bei allen Ratten ein medianer Längsschnitt durch Bauchhaut, Muskulatur und Peritoneum geführt, die Leber zur Seite geschoben und der Gallengang aufgesucht.

Der Ductus choledochus (Abb. 1) verläuft bei der Gunn Ratte direkt neben der Pfortader. Wenn man beide Strukturen mit der Sonde anhebt, entleert sich die Vene und ist nicht mehr gut vom Gallengang zu unterscheiden. Eine versehentliche Ligatur der Pfortader zusammen mit dem Gallengang führt zum Verlust der Ratte.



Abb. 1: Bauchsitus einer Gunn Ratte. Die Leber ist nach oben geklappt, der Dünndarm nach unten gehalten. Der Ductus choledochus ist sichtbar (Pfeil).

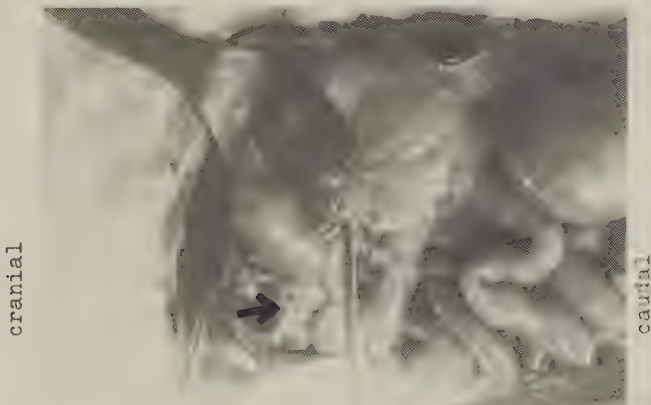


Abb. 2: Bauchsitus einer Gunn Ratte 6-8 Tage nach Ligatur des Gallengangs. Der Seidenfaden ist noch sichtbar (Pfeil). Proximal dieser Stelle ist der Gallengang gestaut.

Aus diesem Grund mußte die Gallengangsligatur (Abb. 2) mit großer Sorgfalt erfolgen. Der hierfür verwendete Seidenfaden (Pfrimmer, weiß, lot. Nr. 4 2854 St. 1) wurde mittels einer Sonde unter Aussparung der Pfortader um den Gallengang gelegt. Dann wurde die Ligatur geknüpft. Bei der nicht gallengangs-ligierten - scheinoperierten - Kontrollgruppe unterblieb dieser letzte Vorgang.

Anschließend wurden Peritoneum und Bauchmuskulatur zusammen mit atraumatischem Nahtmaterial (Catgut 4-O 2 metric plain) in fortlaufender Naht verschlossen.

Die Bauchhaut wurde mit Seide (Perma-Handseide steril 3-O USP 2 EP-1 K 872) mittels Einzelkopfnähten verschlossen.

Durch die Nahttechnik sollte vermieden werden, daß die Ratten durch das Zerbeißen eines Fadens die Wunde öffneten. In wenigen Fällen kam es trotzdem zu oberflächlichem Klaffen der Wunde, wenn die Tiere mehrere Fäden durchgenagt hatten.

Einen Tag nach der Operation wurden die Tiere, nachdem vorher Blut und Urin entnommen und das Gewicht ermittelt worden war, den in Tab. 1 (S. 13) zusammengefaßten Beleuchtungsbedingungen ausgesetzt. Vier Stunden später erfolgte die erste, und dann jeweils im Abstand von 24 Stunden nach Beginn der Lichtexposition erfolgten weitere Blutentnahmen.

Nach 6-8 Tagen wurden alle Ratten erneut betäubt und der Bauchraum eröffnet. Die Ligatur wurde überprüft (Abb. 2) und der Bauchraum auf Veränderungen (Entzündung, Verwachsung, Situation des Gallengangs und der Gefäße) inspiziert. Mit einer Einmalspritze wurde Galle aus dem gestauten Gang entnommen. Anschließend wurden die Tiere getötet.

Als Ergebnis sei vorweggenommen, daß alle gallengangs-ligierten Tiere proximal der Ligatur mehr oder weniger gestaute Gallengänge hatten. Hieraus ließen sich unterschiedlich große Mengen gelblich klarer Flüssigkeit mit einer Spritze aspirieren (Tab. 5, S. 29).

Insgesamt wurden 31 Gunn Ratten untersucht. Bei 16 Tieren wurde der Gallengang ligiert, 15 Tiere wurden ohne Ligatur als Vergleichsgruppe untersucht.

Es wurden drei Hauptgruppen A, B, C gebildet mit jeweils zwei Untergruppen A_1 = gallengangsligierte Tiere, A_2 = nicht gallengangsligierte Vergleichsgruppe, ebenso B_1 und B_2 und C_1 und C_2 . In der C-Gruppe wurde noch eine dritte Untergruppe eingeführt: $C_{72 \text{ BAM}}$.

Tab. 1: Die Tiergruppen und ihre Bestrahlungsbedingungen.

Gruppe A: Bestrahlung mit Philips 20 W/52 BAM blue

$$E_{\text{bili}} \approx 4,8 \text{ mW/cm}^2$$

A_1 6 Gunn Ratten, gallengangsligiert

A_2 6 Gunn Ratten, nicht gallengangsligiert

Gruppe B: Bestrahlung mit daylight Osram L 20 W/19

$$E_{\text{bili}} \approx 0,84 \text{ mW/cm}^2$$

B_1 4 Gunn Ratten, gallengangsligiert

B_2 6 Gunn Ratten, nicht gallengangsligiert

Gruppe C: Tiere im Dunkeln

C_1 3 Gunn Ratten, gallengangsligiert

Die Tiere wurden die gesamte Beobachtungszeit über im Dunkeln gehalten.

C_2 3 Gunn Ratten, nicht gallengangsligiert

Die Tiere wurden die gesamte Beobachtungszeit über im Dunkeln gehalten.

$C_{72 \text{ BAM}}$ 3 Gunn Ratten, gallengangsligiert

Die Dunkelperiode wurde nach 72 Stunden abgebrochen. Dann wurden die Tiere einer Bestrahlung mit Philips BAM blue 20 W/52 ausgesetzt.

$$E_{\text{bili}} \approx 4,8 \text{ mW/cm}^2$$

Bei den gallengangsligierten Tieren der Gruppe C₁, die im Dunkeln gehalten wurden, fiel auf, daß sie im Laufe der nächsten Tage ihre Ausgangsserumbilirubinwerte erreichten, obwohl der Gallefluß durch die Ligatur gestoppt war.

Genaue Analysen ergaben, daß diese Ausgangswerte im Mittel nach 81 Stunden post operationem erreicht wurden (vergl. S. 39).

Um zu prüfen, ob die Ligatur rasch eine Leberschädigung verursacht, die möglicherweise den Ausscheidungsmodus für Bilirubin verändert, wurden drei der gallengangsligierten Tiere nach 72 Stunden im Dunkeln einer BAM-blue-Bestrahlung unterzogen

(C₇₂ BAM).

Die Auswahl der Bestrahlungsquellen orientierte sich an der Praxis der Phototherapie. Philips BAM blue und Osram daylight sind die meistgebrauchten Leuchtstoffröhren. Mit ihrer Auswahl wurde sowohl die Wirkung zweier unterschiedlicher Bestrahlungsstärken als auch zweier verschiedener Spektren untersucht (vergl. S. 53).

Weiterverarbeitung des gewonnen Materials

Alle gewonnen Materialien (Blut, Urin, Galle) wurden sorgfältig vor Licht geschützt.

Das in den Kapillaren befindliche Blut wurde 10 min lang bei 3000 U/ min mit einer Ecco-Zentrifuge Typ e 2/12 zentri-
fugiert. Dann wurde der Hämatokrit bestimmt.

Hierauf erfolgte die direkte Messung der Serumbilirubinkon-
zentration mittels eines American-Optical-Bilirubinometers
(AO-Bilirubinometer) gegen einen Glasfilterstandard bei 461nm.

Bilirubinometer-Korrektur = Korrektur Nr. 1, die nicht mit der
Korrektur Nr. 2 auf S. 31 zu verwechseln ist:

Es war notwendig, das AO-Bilirubinometer in dem Bereich zu ei-
chen, in dem die meisten Meßwerte lagen, nämlich unterhalb
von 10 mg/dl SBK. So wurde die Eichung bei -0,8 mg/dl vorge-
nommen. Lag einmal ein Meßwert oberhalb 10 mg/dl SBK, so wurde
die Messung dennoch mit dem im unteren Bereich geeichten Gerät
durchgeführt, der erhaltene Meßwert aber mathematisch korri-
giert.

(vergl. Abb 4, 5, 7, 10 und 12)

Ebenso wurden alle Urine mit demselben AO-Bilirubinometer
gemessen (vergl. Legende zu Tab. 4 S. 26), die verbleibenden
Reste wurden im Dunkeln eingefroren und später einer Spektral-
analyse unterzogen (vergl. S. 45).

Die aspirierte Galle wurde ebenfalls eingefroren und später
spektralanalytisch untersucht (vergl. S. 46).

Bei den mit dem AO-Bilirubinometer gemessenen Substanzen han-
delte es sich um Photobilirubin oder um andere Abbauproduk-
te des Bilirubins. Sie wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht
chemisch analysiert.

Bei den Einzelversuchen wurden während der Bestrahlungsperiode maximal 4 Tiere in durchsichtigen Makrolonkäfige ohne Streu gehalten. Die Bestrahlung erfolgte in einem von Tageslicht abgeschirmten Raum. Schwarze Vorhänge schützten die gesamte Vorrichtung vor der Raumbelichtung. Ein Ventilator vermied kritische Temperaturerhöhungen oberhalb 30°C , da der optimale Temperaturbereich für die Lampen $28 \pm 2^{\circ}$ beträgt. Die Bestrahlung erfolgte unter standardisierten Bedingungen (2, 6). Die eigentliche Beleuchtungsanlage bestand aus zwei Lampengittern mit jeweils sechs Leuchtstoffröhren. So war eine Bestrahlung von oben und unten möglich. Die Abstände des Käfigbodens zu den Leuchtstoffröhren betrug von oben 34 cm, von unten 28 cm.

Die Lichtmessung erfolgte mit einem (14) Spezialgerät (Digital- E_{bi} -meter) von der Firma LMT (Lichtmeßtechnik Berlin (14)). Es berücksichtigt die für die Bilirubinumwandlung relevante Strahlung, hat die entsprechende spektrale Empfindlichkeit und hat die für diese Experimente nötigen Meßbereiche von 10^{-3} bis 10^3 mW/cm^2 . Die Umgebungstemperatur und die Netzspannung haben keinen Einfluß auf die zeitliche Konstanz und die Linearität der Anzeige.

<u>E_{bili}</u> betrug für	Philips BAM blue:	von oben	$2,3 \text{ mW/cm}^2$
		von unten	$2,5 \text{ mW/cm}^2$
	daylight Osram:	von oben	$0,41 \text{ mW/cm}^2$
		von unten	$0,43 \text{ mW/cm}^2$

Die Messung erfolgte ca. 2 Stunden nach Einschalten der Lampen. Alle Leuchtstoffröhren waren bereits mehrere Tage lang eingebrannt.

Die so gemessene Bestrahlungsstärke für BAM blue entsprach etwa dem 4-5-fachen der von Davis et al. erreichten Werte (12), die für daylight lag wenig unterhalb der der amerikanischen Autoren.

Die Kontrolltiere im Dunkeln wurden wie schon beschrieben in Käfigen mit Streu gehalten, sonst genauso behandelt wie die bestrahlten Ratten.

Narkose:

Um die Operationen durchführen zu können, wurden die Gunn Ratten mit einem Gemisch aus 0,55 ml Ketaminhydrochlorid (Ketanest^R, 57,67 mg pro ml Injektionslösung) und 0,15 ml Xylazin (Rompun^R, 20 mg pro ml) i.m. anästhesiert(15, 22).

Vorversuche ergaben eine ausreichende Narkosetiefe und Relaxation mit 0,1 ml des Narkosegemisches pro 100 g Ratte. Die Narkosetiefe wurde als ausreichend angesehen, wenn eine Reaktion der Tiere auf Nadelstiche in die schmerzempfindlichen Hinterpfoten ausblieb. Ebenso wurde auf eine gute Relaxation und auf Ausbleiben des Cornealreflexes geachtet.

In der Literatur (15, 22) wurde etwa doppelt so viel Ketanest und dreimal mehr Rompun vorgeschlagen.

Bei Vorversuchen hatten sich aber für die kurze Operationszeit die oben angegebenen Mengen als **ausreichend erwiesen**

Pharmakologie:

Xylazin (Rompun^R):

Aus einem Artikel der Tierärztlichen Wochenschrift (7) sind folgende Angaben über die Pharmakokinetik oral und i.v. verabreichter Rompun^R-Gaben zu entnehmen:

70% der applizierten Menge markierten Xylazins werden renal, 30% fäkal ausgeschieden.

Von der insgesamt renal ausgeschiedenen Menge werden 90% mit einer biologischen Halbwertszeit von 2-3 Stunden eliminiert.

Innerhalb von 10 bis 15 Stunden ist die renale Ausscheidung praktisch abgeschlossen.

Im Tier befindet sich nach 48 Stunden nur noch 2% der verabreichten Aktivität. Die mit den Fäces ausgeschiedene Aktivität gelangt überwiegend via Leber/Galle in das Darmlumen. Ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf besteht nicht.

Trotz der Gallengangsligatur fiel bei den entsprechenden Tiergruppen meiner Versuchsreihe keine länger anhaltende Narkose auf. Aus den Angaben über i.v. und orale Rompun^R-Gaben läßt sich auf die Verhältnisse bei i.m. Applikation schließen. Man wird verglichen zur i.v.-Gabe nur eine geringe Verzögerung in der Resorption erwarten, die aber bei der Eliminationsgeschwindigkeit für dieses Präparat kaum eine Rolle spielen dürfte, jedenfalls nicht mehr 24 Stunden nach der Injektion.

Daß die Resorptionszeit bei i.m.-Gabe kurz sein muß, beweist auch die Wirkung des einzelnen für sich verabreichten Rompuns^R (vergl S. 23).

Ketaminhydrochlorid (Ketanest^R)

Hierbei handelt es sich um ein i.m. applizierbares Narkotikum mit relativ geringer muskelrelaxierender Wirkung (8).

Es wird nach parenteraler Verabreichung an Labortiere rasch aufgenommen und in die Gewebe verteilt (24).

Eine Untersuchung der Proteinbindung und einer evtl. damit verbundenen Konkurrenz von Ketamin-HCl mit Bilirubin um die spezifischen Bindungsstellen war schon von Tsun Chang und Anthony J. Glazko durchgeführt. Es ergab sich keinerlei Hinweis für eine Verdrängung weder für Ketaminhydrochlorid noch für seine Metabolite (29).

Nach 4 Stunden beträgt die Plasmakonzentration nur noch 6% des Ausgangswertes. Die Ausscheidungsverhältnisse ähneln denen von Rompun^R (29): die renal ausgeschiedenen Mengen betragen bei i.m.-Gabe 56 bis 75%, 23% verlassen den Körper über die Fäces.

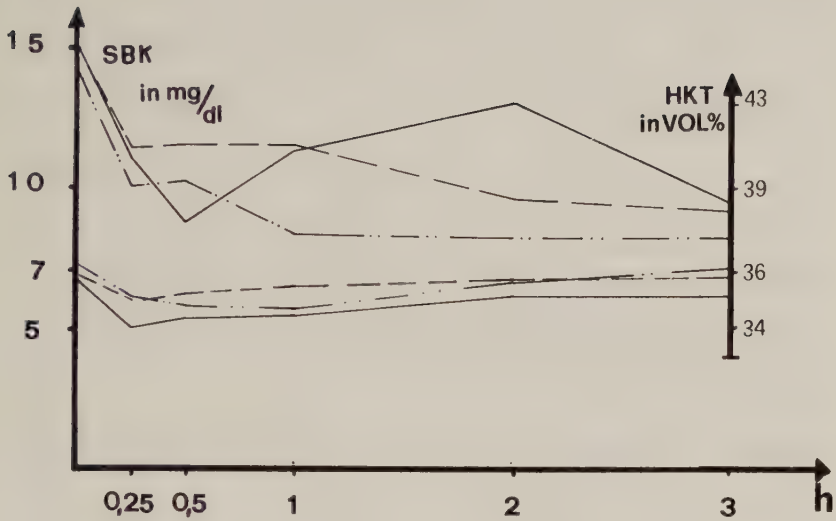


Abb.3: SBK und Hämatokrit 0,25, 0,5, 1, 2 und 3 Stunden nach i.m. Injektion des Narkosegemisches oder der einzelnen Komponenten. (vergl. S. 22).

Die drei unteren Linien zeigen Veränderungen der SBK, die drei oberen Linien die simultan verzeichneten Hämatokritwerte.

Gruppe 1 der Vorversuche (—————)

Gruppe 2 der Vorversuche (— — — — —)

Gruppe 3 der Vorversuche (— .. — .. —)

Um die Auswirkung der Narkosemittel auf die SBK zu studieren, wurden folgende Vorversuche unternommen:
Gunn Ratten, weiblich, homozygot, gleiches Gewicht und Alter wie oben beschrieben, wurden in drei Gruppen zu je sechs Tieren eingeteilt:

Gruppe 1 wurde je 0,1 ml pro 100 g des schon beschriebenen Narkosegemisches i.m. injiziert.

Gruppe 2 wurde je 0,1 ml pro 100 g des folgenden Gemisches i.m. injiziert:
0,55 ml Ketanest^R
NaCl 0,9% ad 0,7 ml.

Gruppe 3 wurde je 0,1 ml pro 100 g des folgenden Gemisches i.m. injiziert:
0,15 ml Rompun^R
NaCl 0,9% ad 0,7 ml

Die SBK und die Hämatokritwerte wurden nach 15 und 30 min., sowie nach 1, 2 und 3 Stunden ermittelt. Die Meßwerte sind in Abb. 3 graphisch dargestellt.

Ergebnis und Diskussion der Vorversuche:

Die Injektion des Narkosegemisches unter Narkosebedingungen (Gruppe 1, Abb. 3) bewirkte anfangs einen Abfall der SBK von im Mittel 6,8 auf 5,2 mg/dl.

Das Maximum des Abfalls lag bei 15 min.

Im Laufe der folgenden drei Stunden stieg die SBK langsam wieder an und hatte zur dritten Stunde in etwa ihren Ausgangswert wieder erreicht.

Die beiden anderen Versuchsgruppen sollten die Auswirkung der einzelnen Komponenten des Narkosegemisches auf die SBK zeigen.

Auch hier zeigte sich während der ersten 15 min ein leichter Abfall der SBK, bei beiden Komponenten wurde der Ausgangswert innerhalb von drei Stunden wieder erreicht.

Die simultan verzeichneten Hämatokritveränderungen zeigen eine deutliche Beziehung zur abfallenden SBK nur während der ersten 15 bis 30 min. Dann geht diese Beziehung verloren (Abb. 3).

Der Ausgangshämatokrit wird bei allen Tieren innerhalb der drei Stunden nicht erreicht.

Nur anfangs ist die Verdünnung des Blutes durch die Injektionsflüssigkeit als Erklärung heranzuziehen, später dürfte sich der durch die Blutentnahme eintretende Erythrozyten- und Volumenverlust überlagern.

Die Kurven der SBK sprechen gegen eine kompetitive Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung durch die Narkosemittel. Somit ist die Aussage von Tsun Chang und Anthony J. Glazko (29) bestätigt.

Bei diesen Vorversuchen bestätigte sich außerdem, daß jedes Mittel alleine (in der gewählten Dosierung) nicht genügte, die Ratten ausreichend zu anästhesieren. Die Tiere wurden zwar rasch schläfrig (bei Gruppe 2 mehr als bei Gruppe 3), auf Schmerzreize reagierten sie jedoch deutlich, der Cornealreflex war noch erhalten.

Weiterhin ließen sich aus dem raschen Wirkungseintritt des alleine verabreichten Xylazins Rückschlüsse auf die Resorption bei i.m. Applikation ziehen: Die Tiere wurden schläfrig bei der geringen Gabe. Nur eine schnelle Resorption aus dem injizierten Depot und eine dementsprechende schnelle Anflutung ermöglichen diese Wirkung des Narkotikums.

Ergebnisse

Allgemeiner Teil:

Die SB-Konzentrationen sind in Abb.4 bis 16 graphisch dargestellt. Die Gewichts- und Hämatokritveränderungen 24 Stunden post operationem zeigt Tab. 2.

Die AO-Urinwerte aller Gruppen sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Es sind die Mittelwerte und die Streubreiten aufgeführt.

Um den Zusammenhang zwischen der SBK und der Urinfarbstoffmenge zu verdeutlichen, wurden in Tab. 4 (S. 26) von der Gruppe A₁ (gallengangslig. Tiere, BAM-blue-Bestr.) die AO-Meßwerte sowohl des Serums als auch des Urins aufgeführt. Diejenige Ratte mit der höchsten SBK 24 h post operationem ist die Nr. 1, die folgenden Tiere sind nach fallender SBK zu diesem Zeitpunkt geordnet.

Tab. 2: Gewichts- und Hämatokritveränderungen bis 24 Stunden post operationem.

Gewichts- veränd. bis 24 h postop.	A ₁	-14,3 (-10 bis -18)	A ₂	-2,8 (-1 b.-4)	
	B ₁	- 8,2 (-7 bis -9)	B ₂	-2,8 (-1 b.-4)	
	C ₁	- 9,3 (-8 bis -10)	C ₂	+5 u.+6, 1mal -11	C _{72BAM}
					- 8,7 (-6 bis -12)
Aus- gangs- HK in Vol.%	A ₁	39,2 (37 bis 41)	A ₂	40,7 (39 b.42)	
	B ₁	37,8 (33 bis 41)	B ₂	41,5 (40 b.44)	
	C ₁	42,0 (39 bis 45)	C ₂	38,3 (37 b.40)	C _{72BAM}
					41,0 (39 b. 42)
HKT 24 Std. postop. in Vol.%	A ₁	39,2 (37 bis 41)	A ₂	40,7 (39 b.42)	
	B ₁	40,4 (38 bis 42)	B ₂	40,8 (40 b. 42)	
	C ₁	41,7 (40 bis 44)	C ₂	35,3 (35 b.36)	C _{72BAM}
					42,7 (42 b.43)

Tab. 3: AO-Bilirubinometer-Werte der Urinproben aller weibl. homozyg. Gunn Ratten
Zur Erläuterung der Dimension der Urinmeßwerte vergl. Legende zu Tab. 4.

Gruppe		vor Op.		24 Std. nach Op.		4 Std. nach Beginn der Bestrahlung		72		96		120		144		168		192	
A ₁	lig. Tiere	Mittelw.	0	-0,6	4,7	45	20	15		2,1	1,0	0,8	0,3	-					
	Min. Max.	0,1 0,9	2,7 8,0	1,8 6,4	0,4 3,0	0,4 3,2			0,9 2,4	0,1 2,4	0,6 1,0	0,2 0,4	-						
A ₂	nicht lig. Tiere	Min. Max.	-0,3 0,1	-0,2 0,8	-0,1 0,7	-0,6 0,0	-0,8 -0,4	-0,8 -0,2		-0,7 0,2	-0,6 0,1	-0,2 0,1	-0,2 0,1	-					
	lig. Tiere	Mittelw.	-0,3 0,1	0,6 0,9	2,9 4,4	2,3 4,0	2,1 3,7	1,9 2,5		1,7 2,4	1,2 1,5	0,7 1,4	0,6 1,0	-					
B ₁	Min. Max.	-0,3 0,1	0,6 0,9	2,0 4,4	1,7 4,0	1,0 3,7	1,5 2,5		0,8 2,4	-0,2 -0,3	-0,8 -0,3	-0,6 -0,3	-0,5 -0,3	-0,8 -0,5					
	nicht lig. Tiere	Min. Max.	-0,3 0	-0,2 0	-0,3 0,2	-0,8 -0,1	-0,6 -0,3	-0,5 -0,3		-0,8 -0,4	-0,8 -0,3	-0,6 -0,3	-0,5 -0,3	-0,8 -0,5					
C ₁	lig. Tiere	Mittelw.	-0,7 0,4	0,9 1,9	1,1 1,6	0,8 1,1	1,0 1,2	0,4 0,5		0,6 0,8	0,5 0,8	0,5 0,3	0,7 1,2	0,5 0,2					
	Min. Max.	-0,7 0,4	0,9 1,9	0,3 1,6	0,2 1,1	0 1,2	0,1 0,5		0,2 0,8	0,2 0,8	0,3 0,3	0,3 1,2	0,2 1,1						
C ₂	nicht lig. Tiere	Min. Max.	-0,2 0,1	-0,1 0,2	0,2 0,1	-0,2 0,1	0,1 0,7	-0,3 0,1		-0,4 0,2	-0,1 0,1	-0,5 -0,1	0,0 0,5	-					
	lig. Tiere	Mittelw.	-0,2 0,1	0,9 1,9	1,1 1,6	0,8 1,1	1,0 1,2	0,4 0,5		0,6 0,8	0,5 0,8	0,5 0,3	0,7 1,2	0,5 0,2					
		Zeit nach Beginn der Phototherapie der Gruppe C ₇₂ BAM in Stunden																	
		4 24 48 72 96 120																	
		3,0 2,5 3,4																	
		24 1,5 3,3																	
		14 0,9 2,0																	
		17 1,3 2,1																	
		1,1 0,5 1,4																	

Tab. 4: AO-Meßwerte des Serums (SBK) und der dazugehörigen Urineinzelnproben. Da sich im Urin um durch die Phototherapie verändertes Bilirubin handelt, gilt hierfür die Einheit mg/dl nicht. Die Dimension entspricht den Einheiten der Meßkala. Links des Querbalkens (/) steht die SBK, rechts davon der AO-Urinwert (entspr. Säulendarstellung in Abb. 4 u. 5). Ratte 1 bis 6 sind nach fallenden SB-Konzentrationen zum Bestrahlungsbeginn geordnet. Es handelt sich um Gruppe A₁ (gallengängslig. Gunn Ratten unter BAM-blue-Bestrahlung).

Lw. vor Op.	Lw. vor ++ Le.	4 h nach Le.	24 h nach Le.	48 h nach Le.	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
1) 6,0/0,1	16,0/0,0	13,2/8,0	7,0/6,4	4,4/1,7	2,8/3,2	3,7/2,4	3,2/1,3		
2) 5,0/0,1	14,4/0,9	14,7/5,4	11,6/6,1	8,1/4,3	6,0/2,6	4,5/4,2	3,5/1,5		
3) 5,2/0,1	10,8/-0,3	9,6/3,9	6,5/3,1	4,5/0,4	2,7/0,4	3,3/0,9	2,6/-0,1		
4) 4,0/0,0	7,2/-0,6	7,2/2,7	4,9/6,1	3,7/1,6	3,0/0,5	4,2/1,8	3,1/0,2		
5) 3,4/ -	6,4/ -	6,4/3,6	2,9/1,8	1,9/1,1	2,1/0,4	2,8/1,8	3,3/0,5	5,3/0,8	5,4/0,5
6) 4,0/ -	5,2/ -	5,1/ -	4,1/3,1	2,9/3,0	2,0/2,1	3,2/1,5	3,0/2,4	4,6/1,0	6,2/-0,2

+) = Leerwert vor der Operation

++) = Leerwert direkt vor der Lichtexposition (einen Tag nach der Operation)

Die Pfeile bedeuten das Ende der Lichtexposition mit nachfolgender Dunkelperiode.

Der Urin wurde nicht kontinuierlich gesammelt sondern als zufällige Einzelproben zum Zeitpunkt der Blutentnahmen. Da Wasser und Futter ad libitum gegeben wurden und keine Bilanz gezogen werden konnte, ist diese Methode nur als grobe Orientierung zu werten.

Der Zeitpunkt der letzten Wasseraufnahme war immer unbekannt, und manchmal, wenn die Ratten kurz vorher Urin gelassen hatten, gelang es nicht, eine Probe zu entnehmen.

Ein Vergleich der SBK-Ausgangskonzentrationen mit den dazugehörigen AO-Urinfarbstoffwerten zeigt, daß den höchsten SBK-Werten in etwa die höchsten Urinwerte zugeordnet sind.

Das zeigt sich auch bei den folgenden Abbildungen. Mit ihnen wird der Zusammenhang der SBK (Linie) und der Urinfarbstoffe (Säulendarstellung) an einzelnen gallengangsligierten Tieren unter BAM-blue-Bestrahlung demonstriert.

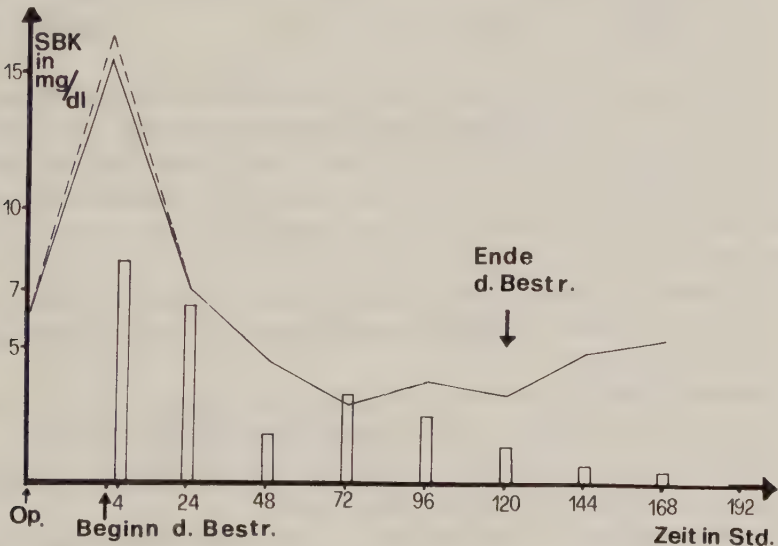


Abb. 4 zeigt exemplarisch von einem Tier mit vergleichsweise hoher SBK den Zusammenhang der Blutwerte (Kurve) und der AO-Urinfarbstoffwerte (Säulendarstellung). Für die Säulendarstellung gilt die Einheit mg/dl nicht. (vergl. Tab. 4). Die unterbrochene Linie stellt die korrigierten SBK-Werte dar (vergl. S. 15).

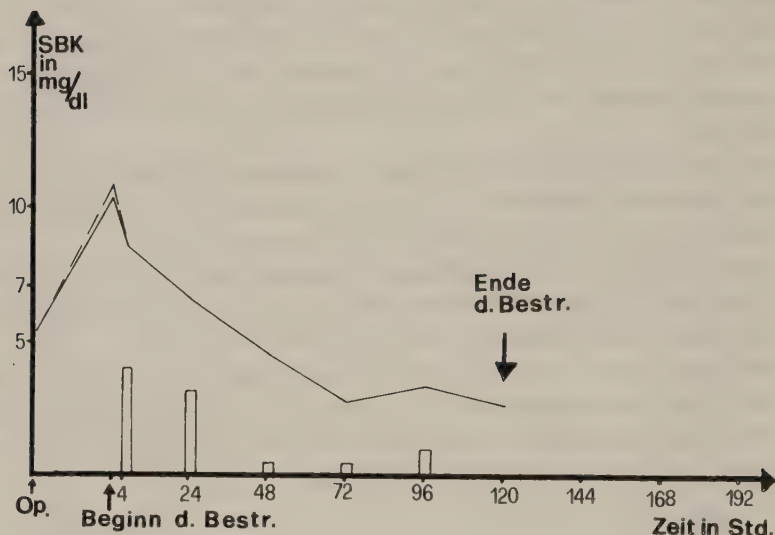


Abb. 5 zeigt exemplarisch von einem Tier mit vergleichsweise niedriger SBK den Zusammenhang der Blutwerte (Kurve) und der AO-Urinmeßwerte (Säulendarstellung). Die Einheit mg/dl gilt für die Säulendarstellung nicht (vgl. Tab. 4). Die unterbrochene Linie stellt den korrigierten Wert dar (vgl. S. 15).

Vor der Operation und 24 Stunden später (direkt vor der Lichtexposition) waren alle gewonnenen Urinproben klar und leicht gelblich gefärbt.

Bei den gallengangsligierten Gunn Ratten färbte sich der Harn 4 Stunden nach Beginn der BAM-blue-Bestrahlung dunkelgelb bis braun, bei den gallengangsligierten Tieren unter Daylight-Bestrahlung etwas weniger dunkel.

Bei den anderen Tiergruppen war mit dem Auge keine Farbveränderung festzustellen außer bei der Gruppe C₇₂ BAM nach Beginn der Bestrahlung. Wiederum war die stärkste Verfärbung 4 Stunden nach Bestrahlungsbeginn zu sehen.

Die dunkelsten Urine hatten die höchsten Meßwerte am AO-Bilirubinometer.

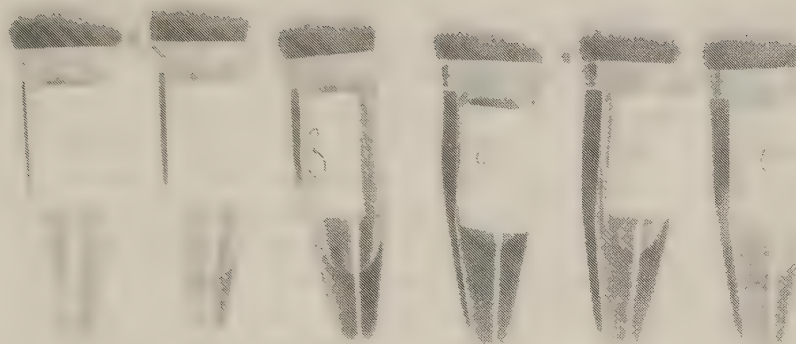


Abb. 6 zeigt exemplarisch die Urinproben eines gallengangsligierten Tieres. Nr. 1 wurde vor der Operation gewonnen, Nr. 2 24 Stunden später, also direkt vor Beginn der Lichtexposition. 4 Stunden später wurde Urinprobe Nr. 3 entnommen. Von nun an wurde in 24-stündigem Abstand Urin gewonnen.

Nach Beendigung der Bestrahlungsperiode, zum Teil erst nach einem nachfolgenden zweitägigen Aufenthalt im Dunkeln, wurde wie schon beschrieben Galle aus dem proximal der Ligaturstelle gestauten Gallengang entnommen. Die gewonnenen Mengen schwankten erheblich von Tier zu Tier, schien jedoch bei bestrahlten Ratten größer zu sein als bei den nicht bestrahlten.

Tab. 5: Die Gallenmengen, die aus den gestauten Gängen gewonnen werden konnte.

Galle in ml	A ₁	0,2 - 0,5	A ₂	----	
	B ₁	0,1 - 1,5	B ₂	----	
	C ₁	0,1 - 0,15	C ₂	----	C ₇₂ BAM 0,2 - 1,2

Ergebnisse im Einzelnen:

Gruppe A₁ (vgl. Tab. 1, S. 13) wurde mit vier- bis fünffacher Bestrahlungsstärke behandelt im Vergleich zu der, die Davis et al. in ihrer Veröffentlichung angegeben hatten.

Abb. 7 zeigt am ersten postoperativen Tag steil ansteigende SBK-Werte, die aber mit Beginn der Bestrahlung rasch abfallen. Im Vergleich mit der Gruppe, deren Gallengang nicht ligiert war (Gruppe A₂ Abb. 9), erfolgt dieser Abfall der SBK verzögert, er ist aber nicht aufgehoben. Diese Tatsache ist so- gleich das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit. Es steht im Widerspruch zu den Aussagen von Davis et al.

Die präoperative SBK betrug im Mittel 4,6 mg/dl (3,4 bis 6,0 mg/dl).

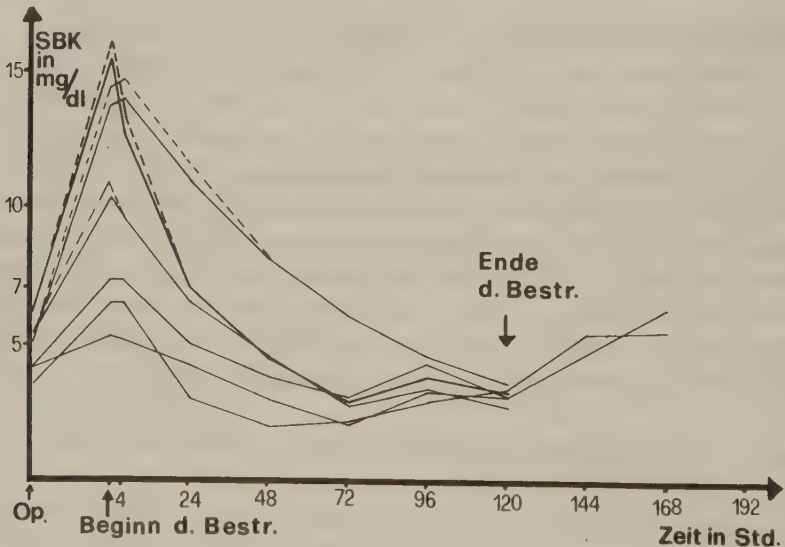


Abb. 7: Einfluß der Phototherapie mit Philips 20 W/52 BAM blue auf die SBK gallengangsligierter Gunn Ratten. Die unterbrochene Linie stellt die korrigierten Werte dar (vgl. S. 15).

Während des ersten postoperativen Tages stiegen die SB-Konzentrationen im Mittel um 3,46 mg/dl (1,2 bis 5,1 mg/dl). Ein Minimum der SBK wurde bei den gallengangsligierten Tieren erst nach 48- bis 72-stündiger Bestrahlung erreicht. Die tiefsten Werte lagen bei 2 bis 3 mg/dl. Die Auswertung der in Abb. 7 graphisch dargestellten Werte deutet darauf hin, daß der initiale Anstieg der SBK operationsbedingt war. Vergleiche hierzu Tab. 2. Dieser initiale operationsbedingte Anstieg ist mathematisch korrigiert worden (1). Das Ergebnis ist in Abb. 8 dargestellt. Diese Korrektur ist von Prof. Wiese (1) vorgenommen worden, Näheres s.S. 40.

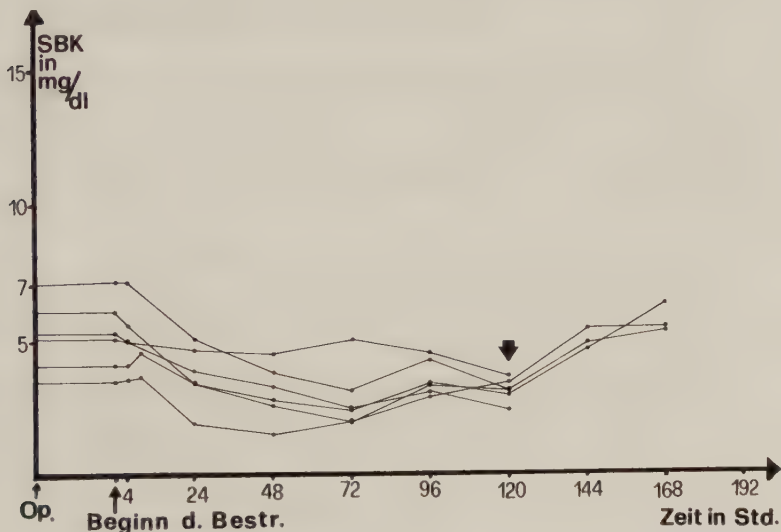


Abb. 8: mathematisch korrigierte Form der Abb. 7 (1). Der Pfeil bedeutet das Ende der Lichtexposition. Es handelt sich hierbei um Korrektur Nr. 2; vergl. S. 15.

Die Farbe des Urins und auch die AO-Meßwerte änderten sich augenblicklich unter Bestrahlung (s. Tab. 3 und 4). Variierten die Meßwerte vor der Operation zwischen 0 und 0,9, so stiegen sie jetzt, 4 Stunden nach Lichtexposition im Mittel auf Werte von 4,7 (2,7 bis 8,0 vgl. Tab. 4). Zu Zeiten des steilsten Abfalls der SBK zeigten sich die dunkelsten Urine mit den höchsten im AO-Bilirubinometer gemessenen Werten (Abb. 6).

Auch dieses Ergebnis ist wichtig, denn es widerlegt die Aussage von Davis et al., die renale Ausscheidung der Bilirubinabbauprodukte sei bei Gunn Ratten mit ligiertem Gallengang vernachlässigbar klein.

Wegen der schon beschriebenen Urinsammelbedingungen werden die AO-Meßwerte nur zu tendenziellen Aussagen herangezogen:

- 1) Bilirubinabbauprodukte erscheinen in der größten Menge etwa 4 bis 24 Stunden nach der Lichtexposition im Urin gallengangsliquirter Tiere.
- 2) Ein Abfall der Urinmeßwerte erfolgt im Laufe der nächsten Tage.
- 3) Eine Korrelation zur SBK ist ersichtlich.
- 4) Der Anstieg des Meßwertes im Urin ist während der Bestrahlung abhängig von der SBK vor der Lichtexposition (Vergleich der Tiere untereinander).
- 5) Die Menge des im Urin erscheinenden Bilirubinabkömmlings ist abhängig von der "wirksamen" Bestrahlungsstärke (s.u.).

Gruppe A₂ (vgl. Tab. 1 S. 13) wurde ebenfalls mit vier- bis fünffacher Bestrahlungsstärke behandelt, wie Davis et al. in ihrer Veröffentlichung (12) angegeben hatten. Abb. 9 zeigt die SB-Konzentrationen derjenigen Gruppe, deren Gallengang nicht ligiert wurde. Der anfängliche SB-Anstieg ist geringer als der bei der gallengangsligierten Gruppe A₁. Die Werte fallen mit Beginn der Bestrahlung rasch ab (schneller als bei Gruppe A₁. Das Bild ist auch homogener).

Die Ausgangsbilirubinwerte vor der Operation betrugen im Mittel 6,6 mg/dl (4,2 bis 7 mg/dl).

Während des ersten postoperativen Tages stiegen die SB-Konzentrationen im Mittel um 1,4 mg/dl (0,2 bis 1,5 mg/dl).

Das Minimum der SB-Konzentrationen nicht gallengangsligierter Gunn Ratten wurde nach 24-stündiger Bestrahlung gemessen. Die Werte variierten von 0,6 bis 1,5 mg/dl.

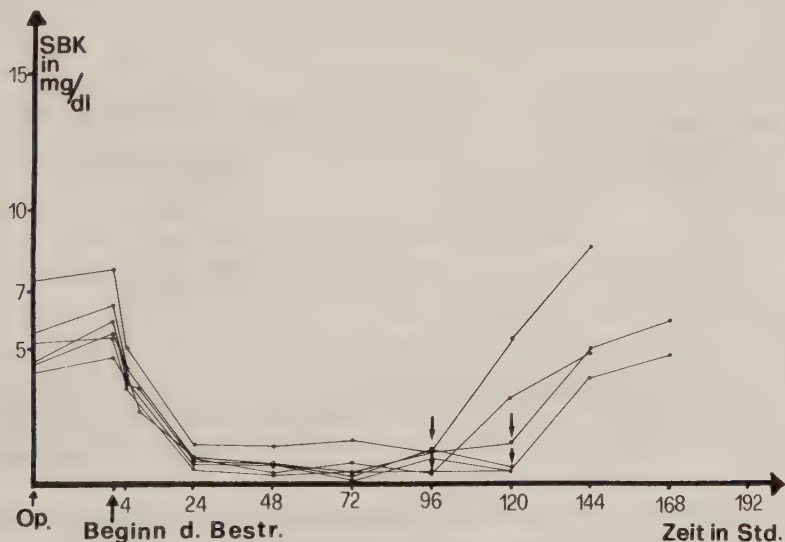


Abb. 9: Effekt der Phototherapie mit Philips 20 W/52 Bam blue auf die SBK derjenigen Gunn Ratten, deren Gallengang nicht ligiert wurde.

Die Pfeile markieren das Ende der Bestrahlung.

Gruppe B (vgl. Tab. 1 S. 13) wurde mit etwas geringerer Bestrahlungsstärke behandelt, als die Tiergruppe der amerikanischen Forschergruppe.

Abb. 10 zeigt am ersten postoperativen Tag ansteigende SB-Werte, die mit Beginn der Bestrahlung langsamer abfallen als bei der mit BAM blue bestrahlten Gruppe A₁ (Abb. 8) und der nicht gallengangsliierten Gruppe B₂ (Abb. 12).

Die SB-Konzentration dieser gallengangsliierten Gruppe betrug vor der Operation im Mittel 6,6 mg/dl (5,8 bis 7,2 mg/dl). Während des ersten postoperativen Tages stiegen die SB-Konzentrationen um 3,68 mg/dl (2,8 bis 5,1 mg/dl).

Die Minima der SBK wurden erst nach 144-stündiger Bestrahlung erreicht. Die Werte schwankten zwischen 5,5 und 7,0 mg/dl.

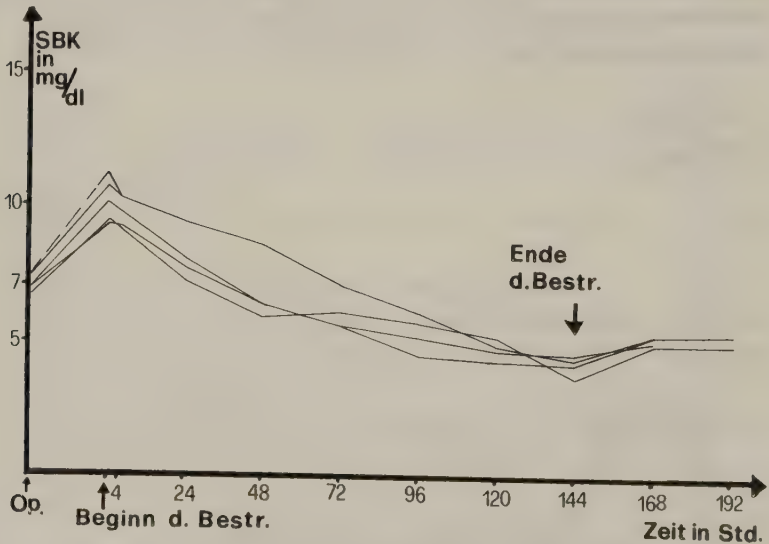


Abb. 10: Effekt der Phototherapie mit daylight Osram L 20 W/19 auf die Serumbilirubinkonzentrationen von vier Gunn Ratten, deren Gallengang ligiert wurde.

Die unterbrochene Linie stellt korrigierte Werte dar (vgl. S. 15).

Auch dieser im Vergleich zu Gruppe A₁ schwächere initiale Anstieg der SB-Konzentrationen wurde mathematisch korrigiert. Das Ergebnis ist in Abb. 11 graphisch dargestellt.

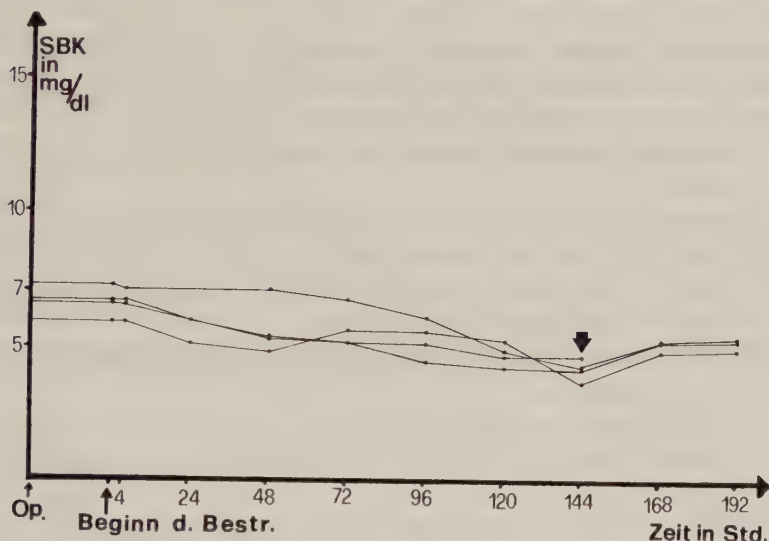


Abb. 11: mathematisch korrigierte Form der Abb. 10 (vgl. S. 31). Der Pfeil markiert das Ende der Bestrahlung.

Der Urin dieser Gruppe war vor der Operation wie 24 Stunden später vor der Lichtexposition klar und kaum gefärbt. Bereits 4 Stunden nach Beginn der Lichtexposition färbte er sich gelbbraunlich, aber nicht so dunkel wie bei Gruppe A₁ (gallengangsligierte Gunn Ratten unter BAM blue).

Entsprechende Änderungen ließen sich mit dem AO-Bilirubinometer erheben: der Mittelwert betrug 2,9 mg/dl (2,0 bis 4,4 mg/dl). Vgl. Tab. 3.

Auch hier gehörte zu den stärksten Änderungen der SBK unter Lichteinfluß der höchste AO-Urinmeßwert.

Da die SBK-Senkung unter Daylight-Bestrahlung flacher verläuft, sind auch die Urinwerte geringer erhöht, als bei der Gruppe A₁ (gallengangsligierte Tiere unter BAM blue).

Für die Gruppe der gallengangsligierten, mit daylight bestrahlten Ratten gilt das gleiche, wie für die gallengangsligierten Tiere unter BAM-blue-Bestrahlung (Gruppe A₁):

Die AO-Urinmeßwerte können nur tendenziell herangezogen werden.

Photoprodukte des Bilirubins erscheinen in der größten Menge ebenfalls 4 bis 24 Stunden nach Beginn der Lichtexposition.

Die Urinmeßwerte fallen ebenfalls im Laufe der nächsten Tage ab, wenn auch weniger steil.

Eine Korrelation der AO-Urinwerte zu den SB-Konzentrationen ist zu erkennen.

Der Vergleich der Gunn Ratten untereinander zeigt, daß die Urinwerte ebenfalls von den Ausgangskonzentrationen der SBK abhängen.

Entsprechend der schwächeren "wirksamen" Bestrahlungsstärke ist die im Urin erscheinende Menge an Bilirubinabbauprodukten geringer als bei der Gruppe A₁ (gallengangsligierte Tiere unter der vier- bis fünffach stärkeren Bestrahlung).

Ein Vergleich der AO-Meßwerte der Urinproben der gallengangsligierten Gruppe unter BAM-blue-Bestrahlung mit denen der gallengangsligierten Tiere unter daylight ergab unterschiedliche Werte (höhere bei den Tieren unter BAM blue) nur während der ersten 24 Stunden nach Bestrahlungsbeginn vgl. Tab. 3. Der darauf folgende langsame Abfall der Meßwerte verhielt sich ähnlich wie der langsame Abfall der SBK. Nach Beendigung der Bestrahlung und dem Rebound der SB-Konzentrationen senkten sich die AO-Meßwerte der Urinproben auf die der nicht gallengangsligierten Kontrollgruppe.

Gruppe B₂ (vgl. S. 13) wurde ebenfalls mit etwas geringerer Bestrahlungsstärke behandelt als die Tiergruppe der amerikanischen Autorengruppe.

Abb. 12 zeigt die Veränderung der SBK derjenigen Tiergruppe, deren Gallengang nicht ligiert wurde, unter Daylight-Bestrahlung. Nach dem schon bekannten initialen Anstieg kommt es mit Beginn der Bestrahlung zu einem deutlichen Abfall der SB-Konzentrationen, der aber weniger steil und nicht so tief ist, wie bei der mit BAM blue bestrahlten Gruppe (A₂). Das Bild ist inhomogener.

Die Ausgangsbilirubinwerte vor der Operation betrugen im Mittel 6,3 mg/dl (4,8 bis 9,3 mg/dl).

Während des ersten postoperativen Tages stiegen die SB-Konzentrationen im Mittel um 2,8 mg/dl (1,0 bis 3,5 mg/dl).

Die geringsten Bilirubinwerte unter der Bestrahlung wurden nach 72 erreicht (2,5 bis 3,4 mg/dl).

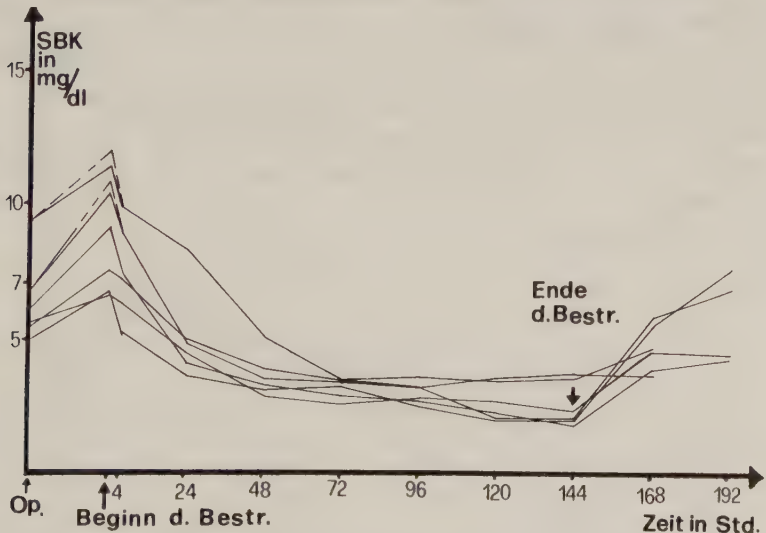


Abb. 12: Effekt der Phototherapie mit daylight Osram L 20 W/19 auf die SBK von Gunn Ratten, deren Gallengang nicht ligiert worden war. Die unterbr. Linie stellt die Korrektur dar (vgl. S. 15).

Die Darstellung dieser Werte wurde ebenfalls (wie auf S. 31 beschrieben) korrigiert. Das Ergebnis zeigt Abb. 13.

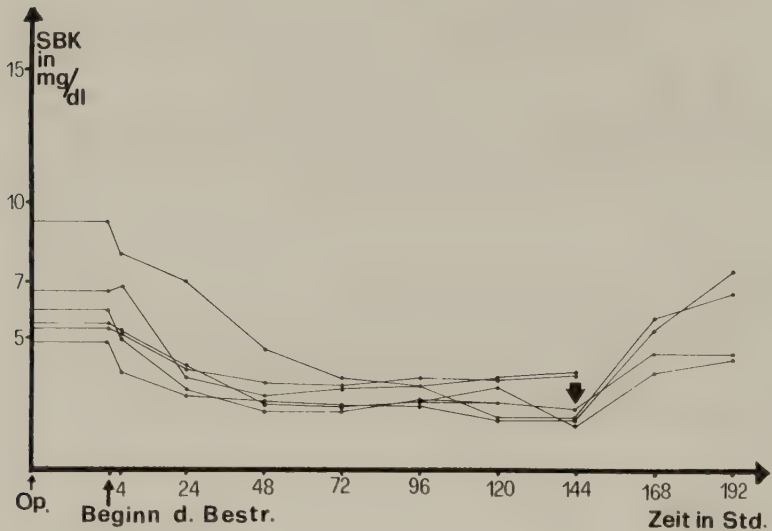


Abb. 13 zeigt die mathematisch korrigierte Form (vgl. S. 31) der Abb. 12. Es sind die SB-Konzentrationen der Gruppe A₂ dargestellt (nicht gallengangsligierte Tiere unter Daylight-Be-strahlung).

Der Pfeil markiert das Ende der Bestrahlung.

Die Gruppe C ist in drei Untergruppen eingeteilt (vgl. Tab. 1 S. 13).

Gruppe C₁ bestand aus drei gallengangsligierten Gunn Ratten, die während der gesamten Beobachtungsdauer im Dunkeln gehalten wurden.

Gruppe C₂ bestand aus drei nicht gallengangsligierten Gunn Ratten, die ebenfalls über die gesamte Beobachtungsdauer im Dunkeln gehalten wurden.

Gruppe C₇₂ BAM bestand aus drei gallengangsligierten Gunn Ratten (vgl. S. 14), die nach 72 Stunden einer BAM-blue-Bestrahlung unterzogen wurden.

Bis 72 Stunden nach der Operation wurden die beiden Gruppen C₁ und C₇₂ BAM gleich behandelt. Abb. 14 zeigt am ersten Tag ansteigende SB-Konzentrationen, die aber dann spontan abfallen. Die präoperativen SB-Werte werden im Mittel nach 24 + 81 Stunden erreicht.

Die Ausgangsbilirubinkonzentrationen aller 6 gallengangsligierten Tiere betrug vor der Operation 6,2 mg/dl (5,4 bis 6,6 mg/dl).

Während des ersten postoperativen Tages stiegen die SB-Konzentrationen aller gallengangsligierten Gunn Ratten der Gruppe C um 4,7 mg/dl (3,3 bis 5,4 mg/dl).

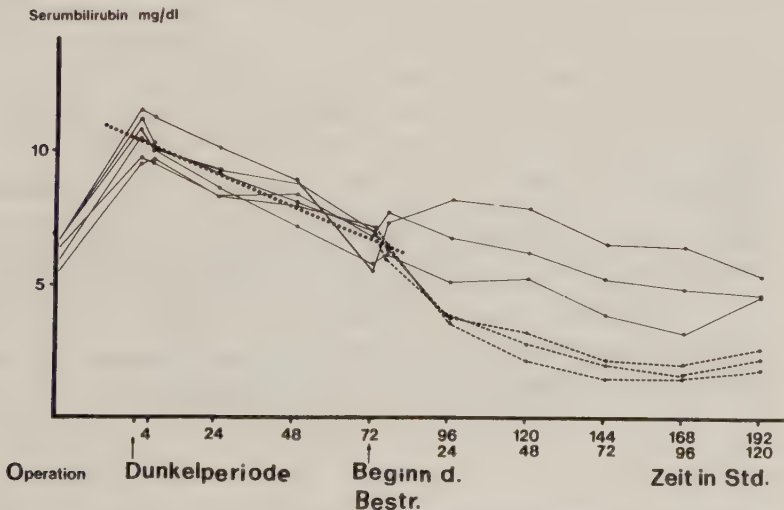


Abb. 14 zeigt die SB-Konzentrationen der Gruppe C₁ (durchgezogene Linien) und der Gruppe C₇₂ BAM (unterbrochene Linien).

Die gepunktete Linie in Abb. 14 stellt eine Ausgleichsgerade dar, die die operationsbedingten Schwankungen der SBK nach dem initialen Anstieg erfaßt. Das heißt, zur mathematischen Korrektur ist diese Gerade zur Zeit des Wiedererreichens des Ausgangswertes vor der Operation (nach 24 +80 Stunden bei der Gruppe C) in die Waagerechte gedreht worden (s. Abb. 15).

Serumbilirubin mg/dl

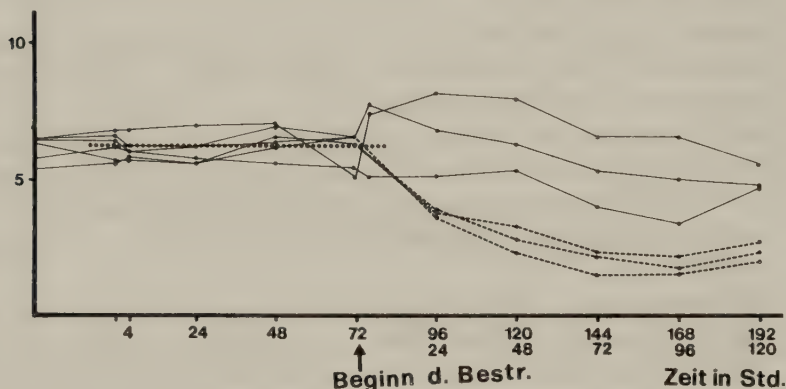


Abb. 15 zeigt die mathematisch korrigierte Form (Korrektur 2 Seite 31) der Abb. 14.

Aus Abb. 14 und 15 geht hervor, daß sich die SB-Konzentrationen der gallengangsligierten Gruppen C_1 (vergl. Tab. 1) und $C_{72 \text{ BAM}}$ bis ca 72 Stunden post operationem gleich verhalten.

Die Kurven der Tiere, die im Dunkeln verblieben, steigen noch einmal an, was wahrscheinlich durch die zweimalige Blutentnahme innerhalb 24 Stunden bedingt war. Die Werte schwanken dann ein wenig, fallen aber insgesamt noch etwas ab.

Bei der Gruppe $C_{72 \text{ BAM}}$ fällt die SBK sofort nach Beginn der BAM-blue-Bestrahlung ab. Dieser Abfall ist bereits 4 Stunden nach Bestrahlungsbeginn deutlich zu erkennen.

Abb. 16 zeigt die SB-Konzentrationen der Gruppe C_2 (Gruppe der Ratten ohne Gallengangsligatur, die während der gesamten Beobachtungsdauer im Dunkeln gehalten wurden).

Die SB-Konzentrationen vor der Operation betrug im Mittel 7,4 mg/dl (5,3 bis 9,5 mg/dl).

Während des ersten postoperativen Tages ist bei 2 Tieren eine Abnahme der SBK um 0,8 und 0,2 mg/dl und bei einem Tier eine Zunahme um 3,4 mg/dl verzeichnet worden.

Die beiden Tiere, deren SBK innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation abgenommen hatte, zeigten während dieser Zeit eine Gewichtszunahme (vgl. Tab. 2) von 5 und 6 g, das Tier mit zunehmender SBK nahm 11 g ab.

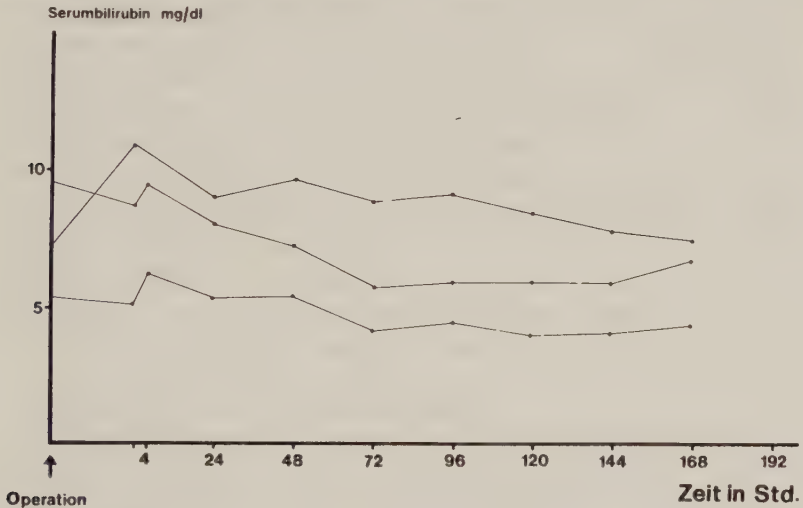


Abb. 16 zeigt die SB-Konzentrationen derjenigen Ratten, deren Gallengang nicht ligiert wurde (Gruppe C_2). Die Tiere wurden während der gesamten Beobachtungszeit im Dunkeln gehalten.

Weder bei Gruppe C_1 noch bei Gruppe C_2 zeigten sich mit dem Auge erkennbare Veränderungen des Urins während der gesamten Beobachtungsdauer.

Auch bei der Gruppe C₇₂ BAM ergaben sich anfangs keine Veränderungen der Urinfarbe. Nach vierstündiger Bestrahlungsdauer trat jedoch eine deutliche Verfärbung des Urins auf (Tab. 3). Die Werte stiegen von 0,4 auf 3,0 Einheiten an. Wie bei den Gruppen A₁ und B₁ beobachtet fielen sie im Laufe der nächsten Tage kontinuierlich ab.

Mit dem AO Bilirubinometer konnten bei Gruppe C₁ nur geringe Mengen an Bilirubinabbauprodukten im Urin gemessen werden. Die Werte fielen bis zur 72. Stunde kontinuierlich von 1,1 auf 0.4 Einh. (vgl. Tab. 3) und verblieben dann etwa auf gleicher Höhe. Bei Gruppe C₂ (Gallengang nicht ligiert) zeigten sich über die gesamte Beobachtungsdauer keine Veränderungen der AO-Urinmeßwerte.

Reboundverhalten:

Am Ende der Bestrahlungsperiode wurden die Gunn Ratten nicht alle gleich behandelt.

Einige der Tiere wurden direkt nach Beendigung der Bestrahlung obduziert, einige wurden noch 2 Tagen im Dunkeln gehalten, um das Reboundverhalten (32) zu studieren.

Abb. 7 bis 13 zeigen, wie sich die SB-Konzentrationen verändern, nachdem die Gunn Ratten wieder ins Dunkle gebracht wurden. Dieser Zeitpunkt ist in den Abbildungen durch Pfeile gekennzeichnet.

Unter "Rebound" (32) versteht man das erneute Ansteigen der SBK, nachdem eine Phototherapie beendet wird.

Während der Phototherapie wird Bilirubin in der Haut (Hautblutgefäße mit eingeschlossen) in eine ausscheidungsfähige Form umgewandelt. Durch die Bestrahlung wird aber das in anderen Körperkompartimenten befindliche Bilirubin nicht erreicht. Es muß erst in die Haut nachströmen, um dann ebenfalls vom Licht umgewandelt zu werden. Dieser Ausgleich zwischen den Kompartimenten geschieht jedoch langsamer, als die Ausscheidung unter Bestrahlung.

Das durch die Bestrahlung an Bilirubin verarmte Kompartiment Blut füllt sich nach Beendigung der Bestrahlung durch einen Bilirubininflux wieder auf. Die SBK steigt wieder, der Konzentrationsausgleich wird angestrebt.

Ein Vergleich der Abb. 7 und Abb. 9 zeigt, daß die Gallengangsligatur einen Einfluß auf das Reboundverhalten hat.

Bei der Gruppe A_1 (gallengangsligierte Tiere unter BAM blue) verlief der Wiederanstieg der SBK-Kurve nach Beendigung der Lichtexposition wesentlich flacher, als bei der nicht gallengangsligierten Vergleichsgruppe (A_2).

Die SB-Konzentrationen der nicht gallengangsligierten Gruppe unter Daylight-Bestrahlung (B_2 , Abb. 12) zeigten nach Beendigung der Phototherapie einen Rebound von etwa gleicher Steilheit wie bei der gallengangsligierten Gruppe nach der BAM-blue-Bestrahlung.

Bei der gallengangsligierten Gruppe, die einer Daylight-Behandlung unterzogen wurde, zeigte sich ein sehr flacher Wieder-

anstieg der SBK-Kurve.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß der Rebound abhängig ist von der vorausgegangenen Senkung der SBK.

Es konnte gezeigt werden, daß diese Senkung der SBK abhängig ist

1. von der Stärke der Bestrahlung,
2. von der Durchgängigkeit des Gallengangs.

Ganz besonders deutlich zeigt sich das bei der Gruppe mit ligiertem Gallengang und schwacher Daylight-Bestrahlung (Abb. 10 und 11). Sowohl die Senkung der SBK als auch der anschließende Rebound sind nur gering ausgeprägt.

Die Senkung der SBK bei der nicht gallengangsligierten Gruppe unter BAM-blue-Bestrahlung (Gruppe A₂) ist am stärksten ausgeprägt. Daher findet der Bilirubinflux nach Beendigung der Phototherapie am schnellsten statt, der Wiederanstieg ist am deutlichsten.

Bei der gallengangsligierten Gruppe unter BAM-blue-Bestrahlung wurde die SBK geringfügiger gesenkt, der anschließende Rebound verlief flacher, denn das Konzentrationsgefälle von Bilirubin zwischen Blut und den übrigen Körperkompartimenten war geringer.

Spektralanalyse:

Sowohl die Harn- als auch die Galleproben wurden im Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Freien Universität Berlin mit einem Spektrometer Typ UV S 240 (Beckman instr.) untersucht.

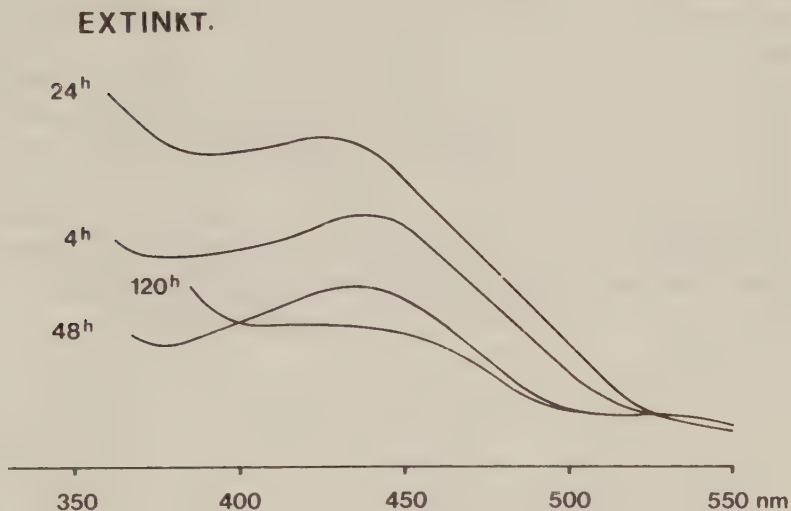


Abb. 17 zeigt die Extinktionskurven (Spektralanalyse) einzelner Harnproben einer repräsentativen Gunn Ratte. Es handelt sich hierbei um die Einzelproben 4, 24, 48 und 120 Stunden nach Beginn der Phototherapie mit BAM blue.

Die Extinktionswerte der Proben vor der Bestrahlung sind hier schon abgezogen. Die Höhe des Peaks entspricht so den Konzentrationen der gefärbten Substanzen, die während der Phototherapie ausgeschieden wurden.

Das Maximum (zwischen 420 und 440 nm) wird 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit blauem Licht erreicht. Die Präzision der Meßmethode nimmt unterhalb 400 nm stark ab, so daß der Anstieg der 120-Stunden-Kurve nicht überschätzt werden sollte.

Die Spektralanalyse der Galle zeigte drei verschiedene Peaks (1). Der eindruckvollste lag bei 405 - 410 nm, schwächere bei etwa 460 - 470 und 590 - 610 nm.

Bei den gallengangsligierten Tieren unter blauem Licht (Gruppe A₁), deren Galle direkt nach Beendigung der Phototherapie gesammelt worden war, betrug der Gipfel des Hauptpeaks zwischen 60 und 80 Einheiten.

Bei einem gallengangsligierten Tier, das nach 120-stündiger Phototherapie mit blauem Licht für 2 Tage im Dunkeln gehalten wurde, konnten 50, bei einem gallengangsligierten Tier der Dunkelgruppe nur 40 Meßeinheiten registriert werden.

Abkürzungen und Symbole:

SB	Serumbilirubin
SBK	Serumbilirubinkonzentration (in mg/dl)
E_{bili}	" wirksame " Bestrahlungsstärke (in $\text{mW/cm}^2 = \text{mW} \cdot \text{cm}^{-2}$, vergl. S.7)
lig.	ligiert
HK=HKT	Hämatokrit (in Volumenprozent)
Le.	Lichtexposition
Lw.	Leerwert
R^2	Korrelationskoeffizient nach Pearson
H_{bili}	" wirksame " Bestrahlungsdosis (vergl. S. 7)
C_0	SBK vor der Bestrahlung
C_{sp}	das während der Phototherapie neu angestrebte Gleichgewicht der SBK (in mg/dl)
C_{sv}	SBK-Gleichgewicht vor der Phototherapie (in mg/dl)
k	Photokonstante (32)
k^+	allgemeine Photokonstante (31) in $(\text{mg/dl})^{-1} \cdot (\text{mW/cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
$A_1, A_2, B_1, B_2, C_1, C_2, C_{72}$	BAM vergl Tab. 1 S. 13
A	Kenngröße aus der Statistik dieser Arbeit (vergl. 1) Der Wert sagt aus, wieviel mehr Bilirubin unter der Phototherapie ausgeschieden wird.
t	Dauer der Phototherapie in Stunden
C	SB-Kontration nach der Bestrahlungszeit t

Zusammenfassung der Auswertung

Die mathematische Analyse (least squares program) der von mir erhobenen Ergebnisse wurde von Prof. Dr. Wiese durchgeführt. Sie wurden in einer gemeinsamen Arbeit publiziert (1).

Der anfängliche Anstieg der SBK ist schon zuvor beschrieben. Der darauffolgende Abfall nach der Operation kann, wie Abb. 14 zeigt, mit einer linearen Beziehung beschrieben werden. Es ist möglich, den anfänglichen Anstieg und darauffolgenden Abfall der SBK mathematisch zu korrigieren. Das Ergebnis zeigen die Abbildungen 8, 11, 13 und 15 (Korrektur 2, vergl. S. 31).

Die Senkung der SBK während der Phototherapie kann sowohl bei den gallengangsligierten als auch bei den nicht gallengangsligierten Gunn Ratten mit folgender Gleichung beschrieben werden:

$$C = C_{sp} + (C_{sv} - C_{sp}) \cdot e^{-kt} \quad \text{Gleich. Nr. I}$$

Die Bedeutungen der einzelnen Symbole sind auf Seite 47 (und vergl. gemeinsame Veröffentlichung 1) erklärt.

Die Photokonstante k wird durch folgende Beziehung charakterisiert:

$$k = k^+ \cdot C_{sv} \cdot E_{bili} \quad \text{Gleich. Nr. II}$$

k^+ ist die allgemeine Photokonstante (33)

Die Effektivität der Phototherapie d.h. die Interaktion zwischen den Bilirubinmolekülen und dem Licht kann mit folgender Beziehung beschrieben werden:

$$A = \frac{C_{sv} - C_{sp}}{C_{sv} \cdot C_{sp}} \quad \text{Gleich. Nr. III}$$

Die Werte für A sind direkt proportional zur "wirksamen" Bestrahlungsstärke

$$A \approx (E_{\text{bili}}).$$

Gleich. Nr. IV

Die Größe von A sagt aus, wieviel Bilirubin unter Phototherapie in einer gegebenen Zeit ausgeschieden wird.

Tab. 5: Tabellarische Darstellung der errechneten Werte der einzelnen Gruppen zum besseren Vergleich.

Gruppe	k^+	A	R^2
A ₁ (gallengangsligierte Tiere unter BAM-blue-Bestrahlung)	0,0008 ±0,0002	0,28 ±0,003	0,999
A ₂ (nicht gallengangsligierte Tiere unter BAM-blue-Bestr.)	0,0051 ±0,0005	1,49 ±0,03	0,995
B ₁ (gallengangsligierte Tiere unter Daylight-Bestrahlung)	0,006 ±0,003	0,05 ±0,003	0,9854
B ₂ (nicht gallengangsligierte Tiere unter Daylight-Bestr.)	0,0052 ±0,002	0,25 ±0,01	0,9521
C ₇₂ BAM (gallengangsligierte Tiere, nach 72 Std. Dunkelh. unter BAM-blue-Bestr.)	0,0011 ±0,0002	0,34 0,01	0,994

Eine genauere Betrachtung der in Tab. 5 zusammengefaßten Werte ergibt folgende Zusammenhänge:

Die Universalphotokonstante k^+ ist bei den nicht gallengangsli-
giierten Tieren der Gruppe, die mit BAM blue bestrahlt wur-
de (A_2), etwa fünfmal höher, als bei der entsprechend gallen-
gangsligierten Vergleichsgruppe (A_1).

Die Werte für A, ein Maß für die vermehrte Ausscheidung des
Bilirubins, sind bei der nicht gallengangsliierten Gruppe un-
ter BAM-blue-Bestrahlung (A_2) viermal höher, als bei der ent-
sprechenden gallengangsliierten Gruppe (A_1).

Aus diesen beiden Tatsachen folgt, daß die Bilirubinausschei-
dung durch eine Gallengangsligatur um den Faktor 4 bis 5 ver-
mindert wird.

Die allgemeine Photokonstante k^+ der nicht gallengangsliier-
ten Tiere (Gr. A_2) sowohl unter BAM-blue-Bestrahlung als auch
unter Daylight-Bestrahlung (Gr. B_2) ist gleich.

Die A-Werte sind entsprechend den unterschiedlichen Bestrah-
lungsstärken der ausgewählten Leuchtstoffröhren verschieden.

Ihr Verhältnis	$\frac{A_{\text{BAM blue}}}{A_{\text{daylight}}}$	entspricht dem Verhältnis	$\frac{E_{\text{bili BAM}}}{E_{\text{bili dayl.}}}$
	$\frac{4,8 \text{ mW/cm}^{-2}}{0,84 \text{ mW/cm}^{-2}}$	$\hat{=} \frac{1,49}{0,25}$	
	$5,7$	$\hat{=} 5,9$	

Die Werte für k^+ und A der nicht gallengangsliierten Ratten-
gruppe unter Daylight-Bestrahlung (B_2) sind praktisch identisch
mit denen der gallengangsliierten Gruppe unter BAM-blue-Be-
strahlung (A_1). Bei genauer Berechnung ergibt sich, daß die Be-
strahlung der gallengangsliierten Gruppe unter BAM blue nur
etwa 10% wirksamer war, als bei der nicht gallengangsliierten
Gruppe unter Daylight-Bestrahlung (1).

Somit entspricht die scheinbare Minderung der Effektivität der Pho-
totherapie durch die Gallengangsligatur etwa der eines Wechsels der
Bestrahlung von BAM blue auf daylight.

Ein Vergleich der Werte für A und k^+ der Gruppen A₁ und C₇₂ BAM zeigt eine hohe Übereinstimmung. Die Werte variieren nur im Rahmen der Meßgenauigkeit (vergl. Tab. Seite 49).

Bei den Werten der ligierten Gruppe unter Daylight-Bestrahlung ist der Wert für k^+ offensichtlich zu hoch, was sicherlich durch Meßfehler bei der geringen Senkung der SBK (nur 1,4 mg/dl) verursacht ist.

Der A-Wert entspricht jedoch wie oben erwähnt der wirksamen Bestrahlungsstärke, wie folgende Rechnung beweist:

$$A_{\text{daylight}} = 0,05$$

$$A_{\text{BAM blue}} = 0,28$$

$$\frac{A_{\text{BAM blue}}}{A_{\text{daylight}}} = 0,56$$

Somit finden sich hier die gleichen Verhältnisse, wie sie auf Seite 49 beschrieben wurden.

Diskussion:

Zu Beginn der Diskussion der Ergebnisse seien die Unterschiede in den Verfahrensweisen dieser Arbeit und der der amerikanischen Autorengruppe genannt:

1) Die Lichtmessungen sind nicht direkt miteinander vergleichbar, weil verschiedene Radiometer benutzt und die Strahlen zwischen 400 - 430 sowie 470 - 500 nm unterschiedlich bewertet wurden. Das in der Kinderklinik der FU benutzte, in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern des Lichtinstituts der TU Berlin entwickelte Meßgerät (14) bewertet die effektive Bestrahlungsstärke (E_{bili}) entsprechend der in vivo ermittelten photobiologischen Wirkung.

Die relative spektrale Empfindlichkeit dieses Gerätes wurde ermittelt (2, 14). Im Meßkopf des Gerätes befinden sich Si-Photoelemente, ein Cosinus-Vorsatz zur cosinusgetreuen Bewertung der einfallenden Strahlung und ein Ausgleichsfilter, der die spektrale Empfindlichkeit des Gerätes optimal an die spektrale Wirkungsfunktion für den Bilirubinabbau angleicht.

Der Vorteil dieses Gerätes ist, daß die "wirksame" Strahlung einer Beleuchtungsquelle am stärksten bewertet wird. Je weiter eine gemessene Bestrahlung von 460 nm entfernt ist, um so weniger fällt sie bei der Lichtmessung ins Gewicht.

So ist es möglich, die "wirksame" Bestrahlungsstärke einer jeden Leuchtstoffröhre zu ermitteln und somit die Bestrahlungsbedingungen zu standardisieren.

Hingegen geben Davis und Mitarbeiter an, ihre Lichtmessungen mit einem "Model 550 Radiometer/Photometer" durchgeführt zu haben. Sie benutzten einen Meßkopf der Firma EG & G Inc., Salem, Mass. mit einem 500-nm-Filter (Bausch and Lomb, No. 90-1-500, Rochester, N.Y.). Mit dieser Vorrichtung ermittelten sie eine mittlere Bestrahlungsstärke von $1,2 \text{ mW/cm}^2$ im Bereich von 400 bis 500 nm. Strahlen nahe 400 bzw. 500 nm werden offenbar genauso stark bewertet wie solche nahe dem Wirkungsoptimum von 460 nm.

2) Im Gegensatz zu unserer Anordnung benutzten Davis und Mitarbeiter ein Lampengitter mit 8 Westinghouse F 40-BB-Leuchtstoffröhren. Hiermit wurden die Ratten von oben bestrahlt. Der Abstand der Tiere zur Bestrahlungsquelle ist nicht angegeben.

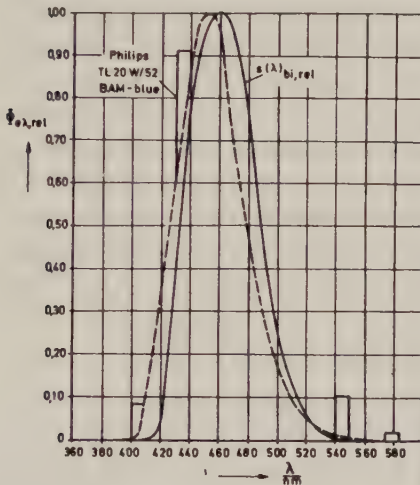


Abb. 18

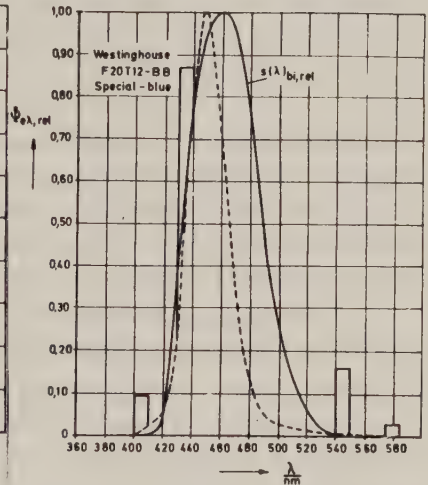


Abb. 19

Abb. 18 und 19 zeigen die relative spektrale Emission von einer Philips 20 W/52 BAM blue (Abb. 18) und von Westinghouse Leuchtstofflampen (Abb. 19 ; jeweils unterbrochene Linie). Die durchgezogene Linie gibt die relative spektrale Wirkungsfunktion der Bilirubindegradation wieder. Die bei beiden Lampen etwa gleichgroßen Säulen entsprechen den Maxima der Phosphoremission aus dem verwendeten Leuchtstoff. Das Spektrum der BAM-blue-Leuchtstoffröhre ist der Wirkungskurve der Photodegradation nahezu ideal angepaßt, das der Westinghouse-Leuchtstoffröhre weniger. Hieraus dürfte sich die stärkere Wirkung der BAM-blue-Lampe auf die SBK erklären. Aus der Veröffentlichung von Davis et al. ist nicht zu ersehen, ob eine Senkung der Umgebungstemperatur stattgefunden hat. Man bedenke, daß eine hohe Temperatur eine starke Perspiratio zur Folge hat.

Außerdem ist zu erwähnen, daß die Leistung der Leuchtstoffröhren von der Umgebungstemperatur abhängig ist (25). Aus diesem Grunde wurde bei meinen Versuchen die Temperatur während der Bestrahlungszeit in den Käfigen bei $28 \pm 2^{\circ} \text{C}$ gehalten. Hierzu wurden die Drosselspulen der Leuchtstoffröhren, die viel Wärme abgeben, in einem anderen Raum untergebracht. Außerdem sorgte ein Ventilator für ausreichende Belüftung.

3) Die Wirkung der Phototherapie ist abhängig von der Ausgangsbilirubinkonzentration (2) zu Beginn der Bestrahlung. Bei den amerikanischen Autoren wurden aber Ratten mit sehr unterschiedlichen SB-Ausgangswerten zusammengefaßt und in Gruppen gegenübergestellt:

gallengangsligierte Ratten	8 - 20 mg/dl
nicht gallengangsligierte Ratten	4 - 12 mg/dl

Durch diesen Sachverhalt leidet die Vergleichbarkeit.

4) Die Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit wurde in einem dunklen Raum gehalten. Davis et al. bewahrten ihre Vergleichsgruppen in einem Raum mit "normaler Beleuchtung" auf, wobei nicht erwähnt ist, ob es sich um ein künstliches Licht oder Tageslicht handelte.

Die Energiemessung der von mir benutzten Strahlungsquelle wurde erst nach einer Einbrennzeit der Lampen von mehreren Tagen und frühestens 2 Stunden nach Einschalten am Versuchstag vorgenommen. Der anfängliche Abfall der effektiven Bestrahlungsstärke E_{bili} einer neuen Leuchtstoffröhre hat sich bis dahin stabilisiert. Außerdem bestehen unmittelbar nach dem Einschalten stärkere Schwankungen.

Die Abbildungen 7 bis 16 zeigen die Veränderungen der SBK einzelner Rattengruppen.

Es fällt auf, daß während der ersten 24 Stunden nach der Operation die SB-Konzentrationen der meisten Tiere ansteigen.

Die Ursache hierfür ist im Operationsstress und der damit verbundenen Störung der Nahrungs- und Wasseraufnahme zu sehen.

Auch die Art des chirurgischen Eingriffs scheint eine Rolle zu spielen. Bei den gallengangsligierten Gunn Ratten (Abb. 7, 10, 14) waren diese SBK-Anstiege ausgeprägter, als bei den Tieren ohne Gallengangsligatur (Abb. 9, 12, 16).

Der Mittelwert des Bilirubinanstieges betrug bei den gallengangsligierten Tieren 4,45 mg/dl, bei den nicht gallengangsligierten nur 2,1 mg/dl. Der Anstieg variierte von Tier zu Tier und konnte nur lose mit dem Gewichtsverlust

während dieser Zeit in Zusammenhang gebracht werden.

Der mittlere Gewichtsverlust der gallengangsligierten Ratten betrug während der ersten 24 Stunden post operationem 10,0 g, der der nicht gallengangsligierten Tiere nur 5,5 g.

Vier nicht gallengangsligierte Ratten nahmen sogar 1 bis 6 g zu. Die Hämatokritwerte verhielten sich bei allen Gruppen ähnlich (vgl. Tab. 2).

Das eigentliche Ergebnis dieser Arbeit ist darin zu sehen, daß

- 1) sich ein Bestrahlungserfolg auch bei ligiertem Gallengang erzielen ließ,
- 2) Bilirubinabbauprodukte in beträchtlicher Menge im Urin gallengangsligierter Gunn Ratten gefunden werden konnte.

Beide Ergebnisse widerlegen die Behauptung der amerikanischen Autorengruppe, daß der Bestrahlungserfolg durch eine Gallengangsligatur aufgehoben würde und daß der renale Ausscheidungsweg für Bilirubinabbauprodukte vernachlässigbar klein sei.

Sicherlich ist der Ausscheidungsweg für Bilirubin unter Phototherapiebedingungen via Galle der hauptsächliche, das zeigt sich daran, daß der Nebenschluß über den Harn in sehr geringem

Maße bei durchgängigem Gallengang genützt wird. Schon Ostrow hatte in seiner Arbeit (23) beschrieben, daß nach i.v. Applikation von markiertem ^{14}C -Bilirubin auf Bestrahlung hin bei Gunn Ratten die Aktivität in den Fäces sechsfach und im Urin zwei- bis dreifach ansteigt, wenn er auch sagt, die Menge im Harn sei die geringere Fraktion (aber sie ist da).

Die Spektralanalyse deckte geringe Werte an Photodegradationsprodukten auch im Harn der nicht gallengangsligierten Gunn Ratten auf, wiederum ein Beweis für die, wenn auch normalerweise unter der Phototherapie minimal genutzte aber dennoch vorhandene Möglichkeit, über diesen Weg Bilirubin auszuschcheiden.

Bei der gallengangsligierten Gruppe, die im Dunkeln gehalten wurde, zeigten sich mit dem AO-Bilirubinometer meßbare Farbstoffwerte im Urin (Tab. 2). Diese Tatsache spricht ebenfalls dafür, daß auch ohne Bestrahlung Bilirubin bzw. Bilirubinabkömmlinge auf renalem Wege ausgeschieden werden können.

Ein direkter Zusammenhang der Veränderungen des Harn- und Serum-bilirubins ist noch einmal bei der Gruppe $\text{C}_{72} \text{ BAM}$ deutlich geworden. Nach 24 + 81 Stunden langem Aufenthalt im Dunkeln war die SBK bereits auf den Ausgangswert zurückgekehrt. Sie fiel sofort nach Beginn der Bestrahlung ab (Abb. 14 und 15) unter gleichzeitigem Anstieg der AO-Meßwerte im Urin (Tab. 3).

Ein Vergleich des Verhaltens der SBK gallengangsligierter und nicht gallengangsligierter Gunn Ratten unter BAM-blue-Bestrahlung (Gruppe A_1 gallengangsligiert und A_2 nicht gallengangsligiert) demonstriert am deutlichsten die Auswirkung einer Gallengangsligatur (Abb. 7 und 8 im Vergleich mit Abb. 9).

Die Senkung der SBK ist bei Gruppe A_1 (gallengangsligierte Ratten) zwar geringer als bei Gruppe A_2 (nicht gallengangsligierte Ratten) und zeitlich auch verzögert, sie ist aber nicht aufgehoben.

Wie aus Tabelle 6 zu entnehmen ist, sind die Werte für k^+ der gallengangsligierten Gruppe A_1 fünfmal und für B_1 viermal so hoch wie bei der nichtligierten Gruppe.

Hieraus folgt, daß die Gallengangsligatur die Elimination des Bilirubins unter Phototherapie um den Faktor 4 bis 5 vermindert.

Daher ist es nicht verwunderlich, daß der Abfall der SBK bei Gruppe A₁ etwa so verlief, wie bei den nicht gallengangsligierten Tieren der amerikanischen Forschergruppe. Die etwa fünffache Verminderung der Bilirubinausscheidung durch die Gallengangsligatur wurde durch die etwa fünffach stärkere BAM-blue-Bestrahlung aufgehoben.

Die SB-Konzentrationen der Gruppe B₁ (Abb. 10 und 11) verminderten sich, wenn überhaupt, nur sehr gering unter der schwächeren Daylight-Bestrahlung.

Allerdings bestätigte sich auch nicht die von Davis et al. festgestellte Tendenz zum Anstieg der SBK.

Als Erklärung für die Erhöhung der SBK ihrer Tiere muß sicherlich an eine durch die Hitzeentwicklung erhöhte Perspiratio insensibilis und eine dadurch bedingte Eindickung des Blutes gedacht werden.

Mit der BAM-blue-Bestrahlung gelang es, die SBK sowohl der gallengangsligierten als auch der nicht gallengangsligierten Tiere zu senken. Der Phototherapieeffekt war hier größer als der der Bluteindickung. Bei den gallengangsligierten Gunn Ratten der Gruppe B₁ hielten sich diese beiden Einflüsse - SBK senkende Bestrahlungswirkung und SBK anhebende Bluteindickung - in etwa die Waage, evtl. überwog die senkende Bestrahlungswirkung ein wenig.

Vergleicht man das Verhalten der SBK der gallengangsligierten Gruppe unter Daylight-Bestrahlung (B₁, Abb. 10 und 11) mit dem der gallengangsligierten Gruppe im Dunkeln (C₁, Abb. 14 und 15; durchgezogene Linien), so kann man keinen **signifikanten Unterschied** feststellen.

Bei den bestrahlten Tieren der amerikanischen Forschergruppe verläuft die SBK-Kurve der gallengangsligierten Gunn Ratten oberhalb der der gallengangsligierten Kontrollgruppe, die aber bei normaler Raumbeleuchtung gehalten wurde.

Aus den Ergebnissen läßt sich schließen, daß die mit daylight

erreichte Bestrahlungsstärke von $0,84 \text{ mW/cm}^2$ nahe dem Grenzwert ist, unterhalb dessen es zu keiner Senkung der SBK mehr bei gallengangsligierten Gunn Ratten kommt. Der kompensatorische Effekt der renalen Ausscheidung gewinnt erst mit vergleichbar höherer Bestrahlungsstärke an Bedeutung.

Die Wirkung der Phototherapie ist auch nach Ligatur des Gallengangs eindeutig abhängig von der Lichtdosis. Der "Seitenschluß" über den Harn wird zwar schon bei der schwächeren Daylight-Bestrahlung zur Ausscheidung der Bilirubindegradationsprodukte benutzt, eine Auswirkung auf die Serumwerte ist aber noch nicht zu sehen.

Mit einer hohen Lichtdosis gewinnt der renale Ausscheidungsweg jedoch an Bedeutung. Diese Aussage von Davis und Mitarbeitern, der reanale Ausscheidungsweg sei vernachlässigbar klein, läßt sich so widerlegen. Sowohl bei den mit BAM blue als auch bei den mit daylight behandelten gallengangsligierten Ratten war eine eindeutige Verfärbung des Urins mit bloßem Auge zu erkennen (Abb. 6). Mit dem AO-Bilirubinometer waren ebenfalls bei beiden Gruppen erhöhte Werte im Urin zu verzeichnen (Tab. 3).

Aus den Angaben bei Davis et al. konnte geschlossen werden, daß die von ihm angewandte Lichtdosis wenig unterhalb der hier verwendeten Daylight-Bestrahlung lag.

Die mit daylight erreichte Bestrahlungsstärke mag nahe einer Schwelle liegen, oberhalb der die renale Kompensation für die SBK-Senkung an Bedeutung gewinnt.

Eine genauere Analyse der Ergebnisse ergab, daß sich die Senkung der SBK sowohl der gallengangsligierten als auch der nicht gallengangsligierten Gunn Ratten mit den gleichen Beziehungen ausdrücken lassen (Gleich I und II s.o.).

Hieraus kann geschlossen werden, daß die oben beschriebene Auswirkung des Lichtes auf das Bilirubin **d.h. die Isomerisation** des Bilirubins in der Haut durch die Ligatur nicht gestört wird.

Davis und Mitarbeiter hatten aus ihren Ergebnissen ein Versagen der Phototherapie abgeleitet, wenn der Gallengang li-

giert wurde. Von einem Versagen kann aber keine Rede sein, denn bei den gallengangsligierten Tieren fand die Isomerisierung statt, und wenn sich die SBK auch nicht verminderte, so kann man davon ausgehen, daß die Menge des neurotoxischen Bilirubins vermindert wurde, denn nur die nicht isomerisierte IX- α -Z-Konfiguration ist für die Neurotoxizität verantwortlich.

Zur Diskussion der Gallemeßwerte:

Da die normale Ausscheidung des Photobilirubins via Galle verläuft, wurde die proximal der Ligaturstelle gestaute Gallenflüssigkeit in einer Einmalspritze aufgesaugt (vgl. Tab. 5, S. 29).

Bei den bestrahlten Gunn Ratten schien die Menge des gestauten Gallensaftes etwas größer zu sein als bei den nicht bestrahlten Tieren, ein Zusammenhang zwischen der verabreichten effektiven Bestrahlungsstärke und der Menge des gestauten Gallensaftes gab es nicht.

Die Galle war bei allen Tieren etwa gleich stark gelblich gefärbt und klar.

Sofort nach Beendigung der Phototherapie wurde trotzdem mit dem Spektrometer ein wesentlich höherer Hauptpeak gemessen als bei nicht bestrahlten Tieren. Das spricht für eine Anhäufung von Photobilirubin proximal der Ligatur.

Wurde Gallenflüssigkeit erst 2 Tage nach Beendigung der Bestrahlung entnommen, so war dieser Peak fast wieder auf die Werte der nicht bestrahlten Tiere abgefallen (1).

Die Ergebnisse meiner Arbeit werfen die Frage auf, ob sich die Verhältnisse bei der Gunn Ratte auf die menschlicher Neugeborenen, bei denen infolge Leberdysfunktion oder Gallengangsatriesie eine Cholestase besteht, übertragen lassen. Ist gleichzeitig eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie vorhanden, so kann man annehmen, daß eine Photoisomerisation des nicht gekoppelten Bilirubins abläuft, wodurch zumindest die Neurotoxizität vermindert wird. Das dabei entstehende Photobilirubin wird höchstwahrscheinlich auch beim neugeborenen Menschen mit dem Urin ausgeschieden und man kann ebenfalls mit einer gewissen lichtinduzierten Verminderung der SBK rechnen.

Zusammenfassung

=====

Davis et al. veröffentlichten Forschungsergebnisse, aus denen sie ein Versagen der Phototherapie nach Gallengangsligatur bei weiblichen homozygoten Gunn Ratten ableiteten.

Sie gewannen die Überzeugung, daß die wasserlöslichen Bestrahlungsprodukte des Bilirubins vorwiegend biliär ausgeschieden würden und daß der renale Ausscheidungsweg hierfür einen vernachlässigbaren Effekt habe.

Zur Überprüfung dieser Behauptung wurde die SBK gallengangsligierter und nicht gallengangsligierter Gunn Ratten unter BAM-blue-Bestrahlung, unter Daylight-Bestrahlung und im Dunkeln registriert.

Weiterhin wurden bei allen Ratten Urinproben und bei den gallengangsligierten Tieren auch Gallenproben aus dem proximal der Ligaturstelle gestauten Gallengang entnommen und spektralanalytisch untersucht.

Die Urinproben wurden zusätzlich mit dem AO-Bilirubinometer auf wasserlösliche Farbstoffe untersucht.

Meine Untersuchungsergebnisse widerlegen klar die Aussage der amerikanischen Forschergruppe:

Die gallengangsligierten Ratten zeigten eine im Vergleich zu den nicht gallengangsligierten Tieren zwar verzögerte aber nicht aufgehobene Senkung der SBK unter der vier- bis fünf-fach stärkeren BAM-blue-Bestrahlung, als Davis und Mitarbeiter mit Westinghouse Leuchtstoffröhren erreicht hatten.

Im Urin zeigten sich sowohl mit dem bloßen Auge erkennbare, als auch mit dem AO-Bilirubinometer meßbare Farbstoffanstiege.

Bei der mit daylight bestrahlten gallengangsligierten Gruppe war zwar eine mit dem bloßen Augen erkennbare Verfärbung des Urins zu erkennen, die auch mit dem AO-Bilirubinometer bestätigt werden konnte, eine signifikante Erniedrigung der SBK fand nicht statt. Die effektive Bestrahlungsstärke war hier etwas geringer als die von der amerikanischen Autorengruppe angewandte.

Mathematische Analysen (Prof. Wiese 1) ergaben, daß der Effekt der Phototherapie bezüglich der Abnahme der SBK durch die Gallengangsligatur um das Vier- bis Fünffache behindert wird, was durch die Erhöhung der effektiven Bestrahlungsstärke um das Vier- bis Fünffache wieder ausgeglichen werden kann.

Weiterhin zeigte sich, daß unter der Bestrahlung - wenn sie stark genug ist - der Abfall der SBK der gleichen Gesetzmäßigkeit unterliegt, wie es von nicht gallengangsligierten Tieren von früheren Forschungsergebnissen Wieses her bekannt ist (33). Diese Tatsache deutet auf eine durch die Ligatur ungestörte Interaktion zwischen Bilirubin und Licht in der Haut hin. Lediglich die Ausscheidung des Isomerisierungsproduktes ist herabgesetzt.

Im gleichen Maße, wie die Senkung der SBK im Vergleich zur nicht gallengangsligierten Gruppe verzögert war, wurde nach Abbruch der Bestrahlung ein merklich abgeschwächter Rebound festgestellt.

Die Spektralanalyse deckte unter der stärkeren BAM-blue-Bestrahlung in der Galle eine Verdopplung der Farbstoffe auf (Hauptpeak aufs doppelte erhöht 1), die Werte sanken, nachdem die Bestrahlung abgebrochen wurde, innerhalb von 2 Tagen fast auf den Wert, den ein Kontrolltier aus der Gruppe im Dunkeln aufwies.

Auch im Urin gallengangsligierter Tiere deckte die Spektralanalyse eine deutliche Erhöhung der Werte im Bereich zwischen 400 und 500 nm auf.

Literaturverzeichnis

=====

- 1) Ballowitz, L.; Müller, H. W.; Wiese, G.:
Phototherapie in bile duct-ligated Gunn rats
Biol. Res. in pregnancy
In Druck (1982)
- 2) Ballowitz, L.; Geutler, G.; Krochmann, J.; Pannitschka, R.;
Roemer, G.; Roemer, I.:
Phototherapy in Gunn Rats. A study to asses the photobiologi-
cally most effective radiant energy and dose/response relation-
ships.
Biol. Neonate 31, 229 (1977)
- 3) Ballowitz, L.:
Effects of blue and white light on infant Gunn rats and on
lactating mother rats.
Biol. Neonate 19, 409-425 (1971)
- 4) Ballowitz, L and Avery, M. E.:
Spectral reflectance of the skin.
Studys on infant and adult humans, Wistar and Gunn rats.
Biol. Neonate 15, 348-360 (1970)
- 5) Ballowitz, L.:
Ursachen der Wachstumsstörung junger Ratten während der Be-
strahlung mit blauem Licht.
Mschr. Kinderheilk. 120, 93-95 (1972)
- 6) Ballowitz, L.; Geutler, G.; Goebel, A. and Krochmann, J.:
Dose-Response Relationships in Phototherapy
Stern's Intensive Care in the Newborn, II, S. 317-325 (1978)
- 7) Bayer, Isotopeninstitut:
Untersuchungen mit radioaktiv markiertem BAY Va 1470 an
Ratten.
Tierärztl. Wochenschr. 82. Jahrg., Heft 6, S. 104-109 (1969)

- 8) Benad, G.; Schädlich, M.:
Grundriß der Anästhesiologie, S.122 (1980)
2. überarb. Auflage, VEB Verlag Volk u. Gesundheit Berlin

- 9) Brodersen, R.:
Bilirubin solubility, interaction with albumin and phospho-
lipids.
J. Biol. Chem. 254, 2364-2369 (1979)

- 10) Brodersen, R.:
Prevention of kernicterus, based on recent progress in bili-
rubin chemistry.
Acta Paediatr. Scand. 66, 625-634 (1977)

- 11) Cremer, R.C.; Perryman, P.W.; Richards, D.H.:
Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants.
Lancet 1, 1094-1097 (1958)

- 12) **Davis, David R.; Yeary, R. A. and Lee, Kay:**
The failure of phototherapy to reduce plasma bilirubin levels
in the bile duct ligated rat.
The Journal of Ped., 956-958 (1981)

- 13) Diamond, I.; Schmid, R.:
Experimental bilirubin encephalopathy.
The mode of entry of bilirubin-¹⁴C into the central nervous
system.
J. Clin. Invest. 45, 678-689 (1966)

- 14) Geutler, G.; Krochmann, J.; Rochow, F. und Ulrich, H. G.:
Ein digitales Gerät zur Messung von Beleuchtungsstärke,
Raumbeleuchtungsstärke und zylindrischer Beleuchtungsstärke.
Lichtmeßtechnik 28, 230-234 (1976)

- 15) Greg; Stickrod, B.S.:
Ketamine/Xylazine anaesthesia in the pregnant Rat.
JAVMA Vol. 175, Nr. 9
952 - 953 (1977)

- 16) Gunn, C. H.:
Hereditary acholuric jaundice in a new mutant strain of rats.
J. Hered. 29, 137-139 (1938)
- 17) Hampel, C.:
Die Wirkung verschiedener Leuchtstofflampen auf das Serum-
bilirubin in vivo und in vitro.
Inaug. Diss., FU Berlin (1975)
- 18) Harnack, G.-A.:
Kinderheilkunde
Springerverlag, 4. Aufl., S. 40 (1977)
- 19) Hewitt, J. R.; Klein, R. M. and Lucey, J. F.:
Photodegradation of serumbilirubin in Gunn rats
Biol. Neonate 21, 112-119 (1972)
- 20) Jährig, K. D. Jährig und P. Meisel:
Phototherapie. Die Behandlung der Hyperbilirubinämie des
Neugeborenen mit sichtbarem Licht.
Thieme, 1. Aufl., Leipzig (1930)
- 21) Lanning, E. W. and Cucor, P.:
Blue Lamps in Phototherapie of hyperbilirubinemia.
J. illum. Engng. Soc. 1., 116 (1972)
- 22) Lloy, F.; Van Pelt, D V M:
Ketamine and Xylazine for Surgical anaesthesia in rats
JAVMA, Vol 171, Nr. 9 S. 842 - 844 (1977)
- 23) Ostrow, J. D.:
Photocatabolism of labeled bilirubin in the congenitally
jaundiced (Gunn) rat.
J. clin. Invest. 50, 707-718 (1971)
- 24) Parke Davis
Informationsschrift "Ketanest"
Stand August 1980, 34
Anschrift: Postfach 5620, 7800 Freiburg

- 25) Römer, G.:
Lichtdosis-Wirkungsrelationen der Phototherapie nach
Bestrahlung mit verschiedenen Lichtfarben, abgeleitet
aus Untersuchungen an Gunn Ratten.
Inaugural-Dissertation FU Berlin (1977)
- 26) Schmorl, G.: Zur Kenntnis des Icterus Neonatorum, ins-
besondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. (1903)
6: 109-115
- 27) Sisson, T. R. C., Kendall, N., Shaw, E. and Kechavarz-
Oliai, L.:
Phototherapy of jaundice in the newborn infant.
11. Effect of various light intensities.
J. Ped. 81, 35 (1972)
- 28) Tan, T. L.,
The nature of the dose-response relationship of photo-
therapy for neonatal hyperbilirubinemia.
J. of Pediatr. 90, 448 (1977)
- 29) Chang, T., Glazko, A. J.:
Biotransformation and Disposition of Ketamine
Parke Davis & Co., Detroit, Mich. 48232
Sonderdruck der Fa. Bayer Seite 157 - 177 (1977)
- 30) Vogl, T.P., Cheskin, H., Blumenfeld, T.A.
Speck, W. T. and Koenigsberger, R.
Effect of intermittent phototherapy on bilirubin dyna-
mics in Gunn rat.
Ped. Res. 11, 1021 - 1026 (1977)
- 31) Wiese, G.:
Pharmacokinetic studies during intermittent Photo-
therapy
Biological Research in Pregnancy,
Vol 1, Nr. 4
166 - 171 (1980)

- 32) Wiese, G. and Ballowitz, L.:
Mathematical analysis of the " rebound effect " following
phototherapy in hyperbilirubinemia
Biol. Research in Pregnancy, Vol 1, Nr. 4, 162-165 (1980)
- 33) Wiese, G. and Ballowitz, L.:
Phototherapy in Gunn rats
II. Further calculations on the effectivity of different
irradiances (E_{bili})
Biol. Neonate 39, Seite 113-116 (1981)

Frau Prof. Dr. med. L. Ballowitz danke ich besonders herzlich für die Überlassung des Themas, ihre immerwährende Bereitschaft auf meine Fragen einzugehen und ihr förderndes Interesse am Gelingen meiner Arbeit.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. G. Wiese für die mathematische Auswertung meiner Ergebnisse und Herrn Priv. Doz. Dr. W. D. Hunnius für die Spektralanalysen der Urin- und Galleproben.

Dank gilt auch Frau R. Ludwig, Frau E. Goitia und Herrn A. Dinzel für ihre Unterstützung bei der praktischen Durchführung dieser Arbeit.

Am 8. Sept 1950 wurde ich als Sohn von E. und H. Müller in Dernbach /Ww geboren.

Von 1957 bis 1964 besuchte ich dort die Volksschule, von 1964 bis 1970 das Staatl. Aufbaugymnasium in Montabaur, wo ich die Reifeprüfung ablegte.

Von August 1970 bis Juli 1972 absolvierte ich das Apothekerpraktikum nach alter Ausbildungsordnung für Apotheker in der Rathaus-Apotheke in Montabaur, das ich mit dem Pharmazeutischen Vorexamen abschloß.

Bis 1973 arbeitete ich als Apothekerassistent.

Vom SS 1973 bis WS 1975 studierte ich in Bonn und Berlin Physik mit Ausrichtung auf Humanmedizin.

Im Wintersemester 1975 wurde ich zum Medizinstudium an der Freien Universität Berlin zugelassen.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 14. 12. 1981.

Seit dem 1. 1. 83 habe ich eine Stelle als chirurgischer Assistenzarzt in Engen/Hegau.

